Aus der Krankenanstalt vom Dritten Orden München-Nymphenburg
Innere Abteilung
Leitender Arzt: Professor Dr. Hugo Kämmerer

Vitamin-C-Untersuchungen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen medizinischen Fakultät der Bayerischen

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Erwin Weigl
aus München

München 1937
Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn

Aus der Krankenanstalt vom Dritten Orden München-Nymphenburg
Innere Abteilung
Leitender Arzt: Professor Dr. Hugo Kämmerer

Vitamin-C-Untersuchungen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen medizinischen Fakultät der Bayerischen

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Erwin Weigl
aus München

München 1937
Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent:
Professor Dr. Hugo Kämmerer

Tag der mündlichen Prüfung:
7. Juni 1937

Einleitend soll der Versuch gemacht werden, in einem kurzen Überblick auf die historische Seite der Vitamin-C-Untersuchungen einzugehen. *Rygh* und *Laland* waren 1931 der Meinung, im Methylnarcotin das Vitamin C gefunden zu haben. Die Versuche dieser Autoren konnten aber von anderen Autoren nicht bestätigt werden. Maßgebend für die weiteren Untersuchungen, die von *Tillmans* und *Hirsch* durchgeführt wurden, war die grundlegende Entdeckung, daß das Vitamin C infolge seiner reduzierenden Eigenschaft durch chemische Reaktionen einfach nachweisbar ist. Auf Grund des starken Reduktionsvermögens des Vitamins C war es *King, Waugh, Szent-Györgyi, Svirebily, Tillmans* und *Hirsch* möglich, die Identität des Vitamins C mit einer Substanz festzustellen, die schon 1927 von *Szent-Györgyi* aus der Nebenniere isoliert wurde. *Szent-Györgyi* nannte diese Substanz Hexuronsäure und stellte für sie die Bruttoformel $C_6H_8O_6$ auf.

Szent-Györgyi hat zunächst aus der Nebenniere von Ochsen und dann aus Orangen und Kohl einen stark reduzierenden Stoff in kristallisierter Form gewonnen, der mit Glukuronsäure isomer ist. Von *Tillmans* wurde dann festgestellt, daß dieser reduzierende Körper eine organische Carbonsäure von der Stärke der Essigsäure und N-frei ist, Beziehung zu den Kohlehydraten hat, da die Molischsche Reaktion positiv ist, daß er ein typisches Sauerstoffbinde- bezw. Reduktionsvermögen hat, daß er mit Indophenolfarbstoff, Wasserstoffsuperoxyd und Jod reversibel, mit Luft und Chlor irreversibel oxydierbar, ferner, daß er ein Sauerstoffkatalysator ist und als solcher bei der Verbrennung in den Zellen eine Rolle spielt.

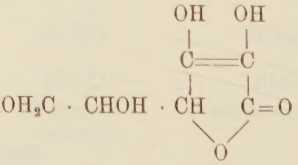
Die Hexuronsäure leitet sich nach *Szent-Györgyi* und *Harworth-Birmingham* wahrscheinlich von einer Ketose-Carbonsäure ab. Die reversible Oxydation verläuft dann zu einer endständigen CH_2-O-H-Gruppe, wobei der zugehörige Aldehyd gebildet würde. Dieser kann sowohl zu dem betreffenden Alkohol reduziert werden, als auch bei irreversibler Oxydation zur Dicarbonsäure oxydiert werden. Die Dicarbonsäure wäre also die irreversible Stufe. Man hat sich die Vorgänge etwa folgendermaßen vorzustellen:

CH_2OH	CH_2OH	CHO	COOH
|	|	|	|
CO	CO	CO	CO
|	|	|	|
CHOH	CHOH	CHOH	CHOH
|	|	|	|
CHOH	CHOH	CHOH	CHOH
|	|	|	|
CHOH	CHOH	CHOH	CHOH
|	|	|	|
CH_2OH	COOH	COOH	COOH
Ketose	Hexuronsäure	Reversible oxydierte Hexuronsäure	Irreversible oxydierte Hexuronsäure

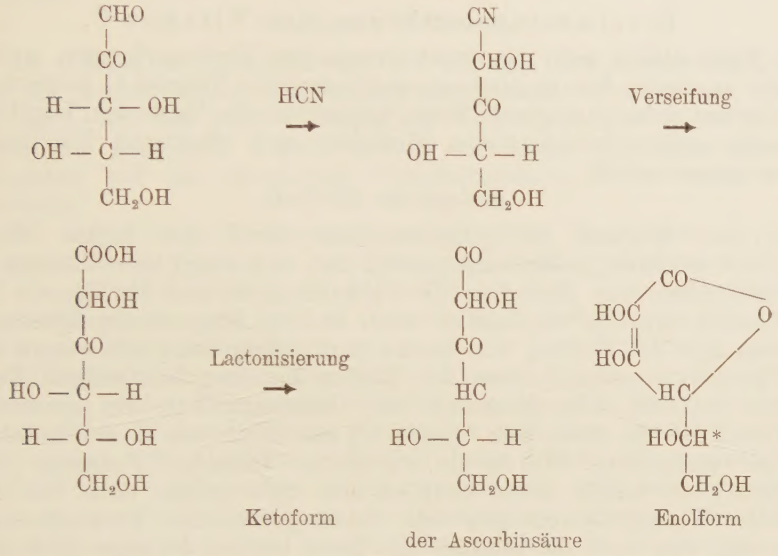
Szent-Györgyi nennt die Hexuronsäure einen starken Sauerstoffkatalysator, seine Fütterungsversuche bewiesen, daß Mengen von etwa 1 mg ein Meerschweinchen vor Skorbut schützen. Das Äquivalentgewicht wurde von *Tillmans* zu 87, das Molekulargewicht zu 174 bestimmt, außerdem wurde von ihm festgestellt, daß nur die Laktonform krystallisiert. Sie ist wasser- und alkohollöslich, dagegen unlöslich in anderen Lösungsmitteln wie Benzin, Benzol, Äther, Schwefelkohlenstoff, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Aceton. Das C-Vitamin ist gegen Erhitzen empfindlich, dabei ist bemerkenswert, daß längeres Erhitzen auf niedrigere Temperaturen mehr schadet, als kurzes Kochen. Sauerstoff zerstört, wie schon erwähnt seine reduzierende Kraft sehr stark, Luft weniger und Stickstoff praktisch nicht. Gegen verdünnte Säuren ist es wenig empfindlich, dagegen wird es schon durch verdünntes Alkali schnell unwirksam.

Zilva hat in der antiskorbutischen Fraktion des Zitronensaftes einen Körper festgestellt, der Phenolindophenol-Farbstoff reduziert und auch die Übereinstimmung der Eigenschaften des Vitamin-C mit dem reduzierenden Körper bestätigt. *Zilva* gibt an, daß, wenn der reduzierende Körper zerstört wird, auch seine antiskorbutische Wirksamkeit verloren geht. *Zilva* erklärt sich die Gegenwart des reduzierenden Körpers so, daß die Natur dem Vitamin C in diesem Körper ein stabilisierendes Reduktions-Oxydations-System zugegeben habe, das durch die Erhaltung des Potentiales das Vitamin vor Zersetzung schütze. *Zilva* behauptet, daß die beiden Körper, das C-Vitamin und der reduzierende Körper nicht identisch seien. Praktisch ergibt sich daraus die weitere Frage, ob wir es bei dem Nachweis des Vitamins C vielleicht nur mit seinem Stabilisator und nicht mit dem Vitamin C selbst zu tun haben. Man hat sich aber darauf geeinigt, eine quantitative Parallelität zwischen diesem hypothetischen Vitamin-C-Stabilisator und dem Vitamin C selbst anzunehmen. *Tillmans* steht auf dem Standpunkt, daß, wenn der reduzierende Körper auch nicht mit dem C-Vitamin identisch sein sollte, sondern es nur begleite, das C-Vitamin trotzdem mit dem Indikator 2-6-Dichlorphenol-indophenol nachweisbar sei, ebenso wie man beispielsweise den Eigehalt von Lebensmitteln am Lecithingehalt messe.

Die Hexuronsäure *Szent-Györgyi*'s erhielt später die Bezeichnung „Ascorbinsäure", womit ihre antiskorbutische Wirkung und ihre Säureeigenschaft zum Ausdruck gebracht werden sollte. Schon sehr früh konnte festgestellt werden, daß sie schon in der Kälte Fehling'sche Lösung reduziert und auch bei saurer Reaktion aus Silbernitrat Silber abscheidet. Die endgültige Formel:



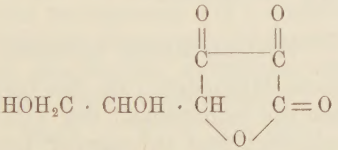
wurde durch Abbaureaktionen von *Cox, Hirst, Reynolds, v. Euler, Martius* aufgestellt und erhielt durch die synthetische Reindarstellung des Vitamins C ihre volle Bestätigung. Die Synthese des Vitamins C gelang *Reichstein, Grüßner, Openauer, Haworth, Hirst, Percival, Reynolds, Smith, Kraft, Micheel, Lohmann, Baird* und *Stacey* und zwar auf folgende Weise:



Ketoform der Ascorbinsäure Enolform

Dabei wurde auch eine isomere Form gefunden, die aber 20mal schwächer biologisch aktiv ist.

Bei der Oxydation geht die Ascorbinsäure unter Verlust von zwei Wasserstoffatomen in die Dehydro-Ascorbinsäure



über. Sie entsteht auch durch die Einwirkung der Ascorbinsäureoxydase der Kohlblätter, durch Einwirkung des Luftsauerstoffes bezw. durch die Wirkung von gewissen Stämmen von Bact. coli (Prof. *Stepp* und *Schröder*) aus Ascorbinsäure. Nach *Tillmans* erfolgt die Oxydation des Vitamins C in zwei Stufen. Es gibt eine erste Oxydationsstufe, die seine Vitamineigenschaften noch nicht vernichtet. Erst durch weitergehende Oxydation der noch antiskorbutisch wirksamen ersten Oxydationsstufe geht die Vitamineigenschaft verloren, was bereits durch Stehen an der Luft geschehen kann.

Zur biologischen Synthese scheint, wenigstens während der Schwangerschaft das Ovarialgewebe befähigt zu sein und dadurch wird auch der Reichtum von Placenta und Nabelstrangblut an Vitamin C erklärlich. Besonders reich an Vitamin C sind noch die chlorophyllhaltigen Pflanzen, wobei sich eine gewisse Parallelität von Vitamin-C- und Vitamin-A-Gehalt feststellen ließ.

Bestimmungsmethoden des Vitamin C.

Nach diesen mehr historisch-chemischen Vorbemerkungen wollen wir uns jetzt den Bestimmungsmethoden des Vitamin C zuwenden. Man hat dabei biologische Tests, histochemische Methoden, Capillartests, spektrophotometrische Methoden und chemische Nachweise zu unterscheiden.

Biologische Methode.

Diese Methode ist gekennzeichnet durch den sogen. Meerschweinchentest, wobei sich gezeigt hat, daß gegen eine Vitamin-C-arme Ernährung besonders die Schneidezähne und die Rippen bei Meerschweinchen empfindlich sind. In den Rippenknorpelgelenken zeigt sich die Bildung von Gerüstmark, röntgenologisch weisen die Knochenknorpelsymphysen der Rippen in einer bandartigen Zone eine stärkere Absorption als die Umgebung auf. Bei gesunden Tieren ist die Zone nur $^1/_3$ bis $^1/_2$ mm breit, bei skorbutkranken aber verbreitert. Wurde ein oxydiertes Vitamin-C-Präparat verfüttert, so wirkte dieses zwar an sich nicht giftig, nach fünf bis sechs Wochen waren aber alle damit gefütterten Tiere skorbutkrank, was auch die Sektion der Tiere bewies. Dagegen ließ sich feststellen, daß das nicht oxydierte Präparat hoch wirksam ist, wenn es in der Menge, wie der reduzierende Körper z. B. im frischem Zitronensaft vorhanden ist, zur Fütterung angewendet wurde. Bei dem mit Chlorwasser oxydierten Präparat ist dagegen die antiskorbutische Wirkung vernichtet.

Histochemische Methode.

Die histochemischen Methoden zum Nachweis der Ascorbinsäure in Geweben benützen die Eigenschaft des Vitamins C, daß es Silbernitrat zu Silber reduziert und in sauerer Lösung als photographischer Entwickler geeignet ist. Diese Eigenschaften wurden von *Girond* und *Leblond* als genügend spezifisch für seinen Nachweis angesehen.

Capillarresistenzprobe.

Diese Probe wurde von *Göthlin* angegeben und geht davon aus, daß beim Skorbut eine ausgesprochene Neigung zu Blutungen (Zahnfleisch, Haut usw.) besteht. Da aber für herabgesetzte Capillarresistenz noch manche andere Ursachen außer Vitamin-C-Mangel denkbar sind, so wurde diese Methode als zu wenig spezifisch von einigen Autoren abgelehnt.

Die spektrophotometrische Methode beruht darauf, daß das Vitamin C ein charakteristisches Absorptionsspektrum im Ultraviolett besitzt und daß diese Eigenschaft zu seiner quantitativen Bestimmung herangezogen werden kann. Dabei zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen den gleichzeitig auf chemischem und spektrographischem Wege gefundenen Werten.

Chemische Methoden.

Die chemischen Methoden sind alle auf dem Reduktionsvermögen als der wesentlichsten Eigenschaft des Vitamin C aufgebaut und da auch bei den hier vorliegenden Untersuchungen mit diesen Methoden gearbeitet wurde, so sei ein etwas grundsätzlicheres Eingehen auf die chemischen Voraussetzungen dieser Methoden gestattet:

Es sind Farbstoffe bekannt, welche durch Reduktion in die ungefärbten Verbindungen übergehen und durch Oxydation wieder in die gefärbte Verbindung überzuführen sind. Der bekannteste Farbstoff dieser Art ist das Methylenblau. Hier liegen offenbar Gleichgewichte vor, welche von der Stärke der Reduktions- oder Oxydationswirkung abhängig sind und deren Wesen wir uns jetzt zuwenden wollen. Eine Säure definiert man als einen Stoff, welcher befähigt ist, Wasserstoffionen abzuspalten; eine Base spaltet Hydroxylionen ab. Die Abspaltung von OH-Ionen ist aber der Aufnahme von H-Ionen acidimetrisch völlig gleichwertig, denn zwischen den Spaltungsprodukten des Wassers beispielsweise, seinen H- und OH-Ionen herrscht nach dem Massenwirkungsgesetz die Beziehung:

$$(H^{\cdot}) = \frac{kw}{(HO')} \text{ oder } (OH') = \frac{kw}{(H^{\cdot})}$$

Die H- und OH-Ionenkonzentrationen sind also in jeder wässerigen Flüssigkeit einander umgekehrt proportional und durch die Wasserkonstante ist (OH') bei bestimmtem ($H^{\cdot}$) quantitativ eindeutig bestimmt. Umgekehrt definiert *Brönstedt* die Basen deshalb als Stoffe, die Wasserstoff-Ionen anzulagern vermögen. Man hat sich diese Anlagerung in folgender Weise vorzustellen:

$$NaOH + H^{\cdot} = Na^{\cdot}(H_2O)$$
$$NH_3 + H^{\cdot} = NH^{\cdot}_4$$

Im ersteren Falle entsteht also ein hydratisiertes Natrium-Ion, im zweiten Falle bildet sich das in allen ammoniaksalzhaltigen Lösungen stets vorhandene Ammonium-Ion.

Als eine Oxydations-Reduktions-Reaktion nun wird eine Lösung betrachtet, die beispielsweise Ferro-Ionen bezw. Ferri-Ionen enthält. Wenn ein Ferro-Ion durch Oxydation in Ferri-Ion übergeht, so gibt es ein Elektron ab und erhält dadurch eine dritte positive Ladung. Wenn ein Ferri-Ion durch Reduktion in Ferro-Ion übergeht, so nimmt es ein Elektron auf, welches eine von den drei

positiven Ladungen neutralisiert, womit Ferri-Ion in nur mehr zweifach positiv geladenes Ferro-Ion übergeht. Diese Vorgänge kann man sich etwa folgendermaßen veranschaulichen:

$$Fe^{(+)\,(+)} - (-) = \underset{\text{Ferri-Ion (Oxydation)}}{Fe^{(+)\,(+)\,(+)}}$$

$$Fe^{(+)\,(+)\,(+)} + (-) = \underset{\text{Ferro-Ion (Reduktion)}}{Fe^{(+)\,(+)}}$$

Nach dem *Rutherford-Bohr*'schen Atommodell ist das Wasserstoffion nichts anderes, als der Träger des Atoms der positiven Elektrizität und das Elektron das Atom der negativen Elektrizität. Daher ist eine Base ein Stoff, der imstande ist, das H-Atom der positiven Elektrizität aufzunehmen, bezw. eine Säure ein Stoff, der dieses H-Atom abgibt. Ein Reduktions-Oxydationsmittel ist dagegen dadurch charakterisiert, daß es imstande ist, das Elektron abzugeben bezw. aufzunehmen.

Tillmans hat nun einen Farbstoff, das 2-6-Dichlorphenol-indophenol zum Nachweis des Vitamin C angegeben, und dessen Brauchbarkeit für diesen Zweck damit nachgewiesen, daß dieser Farbstoff unter allen anderen Farbstoffen das am meisten positiv liegende Potential hat und aus diesem Grunde auf die gelindesten Reduktionsmittel durch Entfärbung anspricht. Dieser Angabe liegt folgende Vorstellung zugrunde:

Enthält ein Becherglas z. B. eine Ferrosalzlösung, ein anderes eine Ferrisalzlösung mit je einer unangreifbaren Elektrode (Gold oder Platin) so stellt sich an den beiden Drahtenden ein elektrischer Spannungszustand ein, den man das Potential nennt. Die Ursache dieses Spannungszustandes ist das Bestreben der Ferro-Ionen, sich zu oxydieren (Elektronen abzugeben) bezw. der Ferri-Ionen, sich zu reduzieren (Elektronen aufzunehmen). Verbindet man nun die beiden Elektroden durch einen Draht und bringt ebenso auch die beiden Flüssigkeiten in Kontakt, dann fließen durch den Draht von der Ferrosalzlösung solange Elektronen zu der Ferrisalzlösung (wobei in der Ferrosalzlösung Ferri-Ionen entstehen und in der Ferrisalzlösung Ferro-Ionen), bis beide Gefäße die gleiche Menge an Ferro- und Ferri-Ionen enthalten, wodurch der Spannungszustand ausgeglichen wird. Meßbar sind nun immer nur Potentialdifferenzen. Als Potential Null gilt eine mit Platinschwamm überzogene Elektrode, die dauernd mit Wasserstoff gesättigt ist (daher gewissermaßen als eine Elektrode aus metallischem Wasserstoff wirkt) und die in eine Lösung taucht, die an Wasserstoff normal ist. In dieser konstanten Bezugselektrode herrscht das Bestreben, daß der molekulare Wasserstoff in Ionen übergehen will, bezw. die Wasserstoffionen sich unter Aufnahme von Elektronen an der Elektrode als molekularer Wasserstoff abscheiden wollen. Schaltet man

nun eine derartige Normal-Null-Elektrode gegen ein Ferro-Ferri-Salzgemisch und fließen dann Elektronen von der zu untersuchenden Lösung zur Normal-Wasserstoff-Nullelektrode, so hat die Ferro-Ferri-Salzlösung ein negatives Potential. Fließen umgekehrt aus der Null-Elektrode zur Ferro-Ferri-Salzlösung Elektronen hinüber, so hat diese ein positives Potential (gemessen in — bezw. + Millivolt). Ein je höheres — Potential nun vorliegt, d. h. je mehr Elektronen zur Nullelektrode von der Untersuchungsflüssigkeit herüberfließen, um so größer ist die reduzierende Kraft der fraglichen Lösung. Umgekehrt gilt, daß je größer das + Potential der fraglichen Untersuchungslösung ist, d. h. je mehr Elektronen zu ihr aus der Null-Elektrode abfließen, desto größer ist die oxydierende Kraft der fraglichen Lösung. Die gefundenen Zahlenangaben mit ihrem Vorzeichen charakterisieren nun quantitativ ein Oxydations-Reduktionssystem und wenn *Tillmans* nun gefunden hat, daß 2-6-Dichlorphenol-indophenol das am meisten positiv liegende Potential hat, so heißt das, daß es aus der Null-Elektrode verhältnismäßig am meisten Elektronen zum Spannungsausgleich bezieht. Die Dichlorphenol-indophenol-Lösung wirkt also stark oxydierend und ihr gegenüber die Normal-Null-Elektrode gleich stark reduzierend, d. h. Elektronen abgebend, wobei die Dichlorphenol-indophenol-Lösung entfärbt wird. Es wird nun eine Dichlorphenol-indophenol-Lösung von einer Vitamin-C-haltigen Lösung auch entfärbt und dadurch ist bewiesen, daß die Vitamin-C-haltige Lösung die Funktion der Normal-Null-Elektrode in dem Sinne übernommen hat, daß sie Elektronen an die Dichlorphenol-indophenol-Lösung abgibt und daher reduzierend auf das Dichlorphenol-Indophenol wirkt.

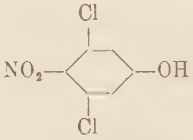
Tillmans stellte bei Versuchen, colorimetrische Methoden zur Messung von Reduktions-Oxydationspotentialen in biologischen Flüssigkeiten zu schaffen, die Tatsache fest, daß in fast allen pflanzlichen Lebensmitteln ein damals noch unbekannter reduzierender Stoff vorhanden ist, der in besonders großen Mengen in Apfelsinen, Zitronen und Hagebutten vorkommt. Er stellte einen zuerst von *Clark* angegebenen Farbstoff, das 2-6-Dichlorphenol-indophenol her, der geeignet ist, die Menge des reduzierenden Körpers durch Titration zu messen. Der Farbstoff oxydiert den reduzierenden Körper, wobei er sich entfärbt, indem er in die Leukoverbindung übergeht. *Tillmans* fand, daß die Eigenschaften, die der reduzierende Körper zeigt, genau dieselben sind, wie die des C-Vitamines. Er titrierte Pflanzenauszüge und stellte dabei fest, daß eine sehr gute Parallelität mit den biologischen Befunden der Vitaminforscher und ihren Tierversuchen besteht. Das Potential des 2-6-Dichlorphenol-indophenol liegt noch wesentlich positiver als das des Methylenblaues. *Tillmans* ging bei der Darstellung des Indikators vom p-Nitrophenol aus, in das 1. mit Salzsäure und Kaliumchlorat zwei Chloratome in 2-6-Stellung eingeführt wurden. Durch Zinn und Salzsäure wird 2. das entstandene Dichloro-p-Nitrophenol in

3. 2-6-Dichloraminophenol reduziert. Dieses wird 4. mit Chlorkalk zu 2-6-Dichlorchinon-chlorimin oxydiert. Dieser Körper wird dann 5. mit Phenol zu 2-6-Dichlorphenol-indophenol gekuppelt. Bei seiner Reduktion werden 6. zwei Wasserstoffatome angelagert und unter Aufhebung der chinoiden Bindung entsteht der Leukofarbstoff. Diese Vorgänge, die grundsätzlich und wesentlich für die Haupteigenschaft einerseits des C-Vitamines, nämlich seine Reduktionsfähigkeit und andererseits für seinen Nachweis durch Dichlorphenol-indophenol als oxydierenden Indikator sind, hat man sich etwa folgendermaßen vorzustellen:

1.

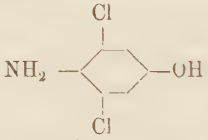
p-Nitrophenol

2. Salzsäure und Kaliumchlorat:



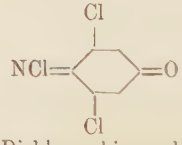
2-6-Dichloro-p-Nitrophenol

3. Zinn + Salzsäure:



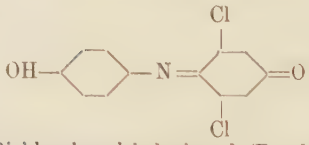
2-6-Dichlor-amino-phenol

4. Chlorkalk:



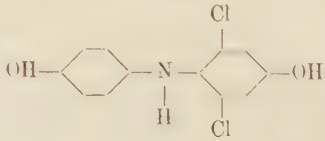
2-6-Dichloro-chinon-chlorimin

5. Phenol:



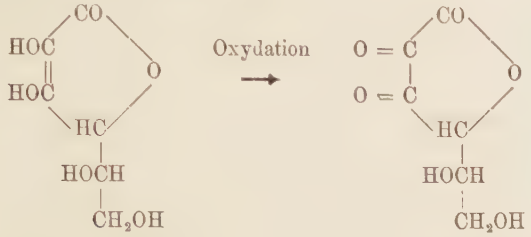
2-6-Dichlorphenol-indophenol (Farbstoff)

6. Reduktion durch l-Ascorbinsäure:



(Leukofarbstoff)

Die Ascorbinsäure andererseits geht gleichzeitig aus der Enolform in die Dehydro-Ascorbinsäure über:



Enolform der Ascorbinsäure — Dehydro-ascorbinsäure

Diese Vorbemerkungen wurden gemacht, um die Grundlagen der Methode klarzulegen, nach der die vorliegenden Untersuchungen durchgeführt wurden. Es handelte sich in unserem Falle darum, das Vitamin C im Harne nachzuweisen und seine Wirkungsweise bei Belastungen.

Methode.

Die Methode, nach der dabei vorgegangen wurde, bestand darin, daß während aller Untersuchungen die Methode von *Jezler-Niederberger* mit der Titrationsmethode verglichen wurde. Es wurden nach *Jezler-Niederberger* in einem 30 ccm Meßzylinder (mit $^1/_{10}$ ccm Teilung) 2 ccm frischer Harn pipettiert und dieser mit 0,2 ccm Eisessig versetzt. Zum Nachweis des Vitamin C im Harn wurde Dichlorphenol-indophenol verwendet. Das Dichlorphenol-indophenol ist in Tablettenform erhältlich, und zwar wird eine Tablette in 50,0 ccm Aqua dest. gelöst und diese Menge entspricht 1,000 mg Ascorbinsäure. Der Indikator hat die Eigenschaft, in Aqua dest. mit blauer Farbe löslich zu sein, in Vitamin-C-haltigen Lösungen und daher auch im Harn, farblos zu werden und so lange als Leukofarbstoff vorhanden zu bleiben, als er dazu reduziert wird. Wird er nicht mehr weiter reduziert, d. h. ist keine Ascorbinsäure mehr vorhanden, so schlägt die blaue Modifikation des Indikators über die Leukofarbe in der saueren Umgebung des oben geschilderten Harnansatzes nach Rot um, wodurch das Ende der Reaktion angezeigt wird. Es gilt dafür ein blasser und nicht zu intensiver Karminton, der (mit der Stoppuhr gemessen) 30 Sekunden bestehen bleiben muß. Es wurde dabei so vorgegangen, daß der Indikator tropfenweise mittels einer Saugpipette mit Gummiballon-Ansatz dem Harn zugesetzt wurde.

Berechnung: Da 50 ccm Indikator 1 mg Ascorbinsäure entsprechen, so entspricht 1 ccm Indikator $^1/_{50} = 0{,}02$ mg Ascorbinsäure. Wird also für je 100 ccm Harn 1 ccm Indikator verbraucht, so enthält dieser Harn 0,02 mg Ascorbinsäure (0,02 mg %). Wird für je 2 ccm Harn 1 ccm Indikator verbraucht, so enthält dieser Harn

$0{,}02 \cdot 50 = 1{,}000$ mg % Ascorbinsäure. Hat man also einen Indikatorzusatz von 1 ccm nötig, so enthält dieser Harn 1 mg % Ascorbinsäure. Man ersieht daraus, daß jedem ccm Indikatorzusatz 1 mg % Ascorbinsäure entspricht. Bei der Meßzylinder-Kleinmethode nach *Jezler-Niederberger* ergibt sich daher die einfache Berechnung, daß man von dem Endwert M des Reaktionsgemisches (= Harnansatz + Indikator) den Anfangswert H des Harnansatzes (2 ccm Harn + 0,2 ccm Eisessig = 2,2) subtrahiert, um den Ascorbinsäuregehalt A in mg % zu erhalten, d. h. also:

Mischwert M — 2,2 = Ascorbinsäuregehalte A mg %.

Diese Kleinmethode nach *Jezler-Niederberger* wurde nun mit einer Titrationsmethode verglichen. Dabei wurde in einen Erlenmeyer-Kolben von 150 ccm, frischer Harn und zwar 10 ccm gefüllt, dieser mit 1,0 ccm Eisessig und 100,0 ccm Aqua dest. versetzt. Aus einer Mikrobürette wurde der Indikator Dichlorphenol-indophenol zutitriert und zwar so lange, bis wieder ein für 30 Sekunden bestehen bleibender Rotumschlag im Reaktionsgemisch eintrat.

Berechnung:

50 ccm Indikator entsprechen 1 mg Ascorbinsäuregehalt
1 ccm Indikator entspricht $^1/_{50}$ mg Ascorbinsäuregehalt.

Werden z. B. von dem im Reaktionsgemisch M enthaltenen 10 ccm Harn 8 ccm Indikator verbraucht, so würden 100 ccm Harn 80 ccm Indikator verbrauchen, und diese 80 ccm Indikator entsprechen einem Ascorbinsäuregehalt von $^1/_{50} \cdot 80 = 1{,}600$ mg für je 100 ccm Harn oder 1,600 mg %. Man ersieht daraus, daß also bei der Titrationsmethode einfach die an der Bürette abgelesene und verbrauchte

Indikatormenge D : 5 = Ascorbinsäuregehalt A in mg %

ergibt. Bei hohen Ascorbinsäurewerten, die sich insbesondere nach Vitamin-C-Belastungen einstellen, wurden die Mengen entsprechend verdünnt, gegebenenfalls auf den 10. bezw. 100. Teil, so daß

0,2 ccm Harn + 0,02 ccm Eisessig bei der Kleinmethode

bezw.

0,1 ccm Harn + 0,01 ccm Eisessig + 1,0 ccm Aqua dest.

bei der Titrationsmethode genommen wurde, wobei sich auch ein ganz eindeutiger Farbenumschlag ergab.

I.

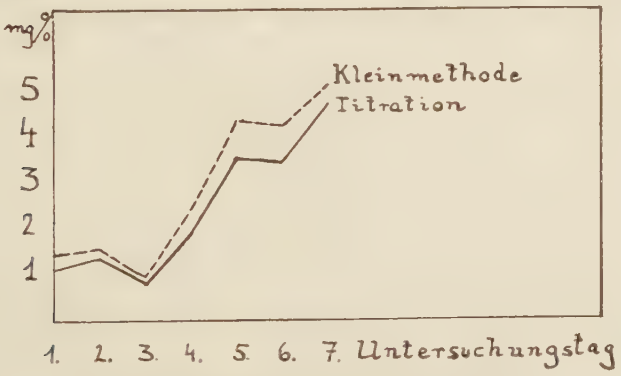
Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde nun der Versuch gemacht, die eben beschriebene Titrationsmethode mit der Kleinmethode von *Jezler-Niederberger* zu vergleichen. Diese Untersuchungen wurden mit frischem Morgenharn (9 Uhr) gemacht und in 650 Fällen durchgeführt. Es ergab sich dabei die kleinste Abweichung von 12,5 % im Bereiche der Werte zwischen 3—5 mg % Ascorbinsäure. Es sei hier in diesem Zusammenhange gleich vorweggenommen, daß die späteren Untersuchungen (mit Belastungen) bei den hohen Werten die größten Abweichungen ergaben, und daß sich eine durchschnittliche Abweichung von 21,83 % berechnen ließ. Es ließe sich demnach die Kleinmethode von *Jezler-Niederberger* etwa praktisch sehr gut in der Art verwerten, daß man von dem mit ihr gefundenen Wert etwa $^1/_5$ subtrahiert. Die Kleinmethode hat gegenüber der Titrationsmethode den Vorteil, in der Sprechstunde bezw. am Krankenbett anwendbar zu sein und würde mit diesem Korrektionsfaktor auch genügend Genauigkeit ergeben. Die nachfolgende Tabelle und Figur 1 mögen diese Angaben veranschaulichen:

Tabelle I.

Vergleich der Methode Jezler-Niederberger mit der Titrationsmethode

Im Bereiche von mg %	Anzahl d. Bestimmungen	Durchschnittswert Titrationsmethode	Durchschnittswert Meth. J.-N.	Abweichung d. Methode J.-N.
bis 1	24	0,850	1,704	21,0 %
1— 2	194	1,637	2,041	24,7 „
2— 3	228	2,037	2,855	17,0 „
3— 5	154	3,657	4,108	12,5 „
5—10	40	6,748	7.995	18,5 „
10—20	10	12,336	15,700	27,3 „
Untersuchungen: 650		Abweichung im Durchschnitt also		21,83 %

Figur 1. **Vergleichskurven für die beiden Dichlorphenol-indophenolmethoden.**



Schwankungsbreite der 9-Uhr-Morgenwerte

II.

Es möge nun gestattet sein, im folgenden von einer weiteren Methode und ihrer Nachprüfung zu berichten, die von *Martini* und *Bonsignore* angegeben wurde. Diese Methode geht davon aus, daß Methylenblau zwar unter normalen Bedingungen von Vitamin C nicht reduziert wird, wohl aber bei Belichtung. Eine Erklärung für den Mechanismus dieser Reaktionen haben die beiden Autoren leider nicht angegeben, jedenfalls beruhen sie ebenso wie die Dichlorphenol-indophenol-Methoden auf dem Reduktionsvermögen der Ascorbinsäure und daher haben wir uns die Vorgänge wohl ähnlich vorzustellen.

Herr Professor Dr. *K. Wachholder* in Rostock war so liebenswürdig, unsere Untersuchungen mit einer sehr genauen Angabe über die dabei erforderliche Technik zu unterstützen, wofür ich Herrn Professor *Wachholder* an dieser Stelle nochmals meinen herzlichsten Dank aussprechen möchte.

Es wird bei der Methylenblau-Methode so vorgegangen, daß 10 mg reines kristallisiertes Vitamin C (nicht Tabletten) in 100 ccm Aqua bidestillata gelöst werden. 1 ccm dieser a) Ascorbinsäurelösung 1 : 10000 wird mit 9 ccm einer b) 4,4 %igen Sulfosalicylsäurelösung versetzt. Von dieser Lösung werden 4 ccm genommen und zu ihr in ein kleines Reagensgläschen 1 ccm 4,4 %ige Sulfosalicylsäure und 2 ccm sogen. Citratlösung (30 g Natriumcitrat + 8 g Natriumcarbonat ad 200 ccm Aqua dest.) und 1 ccm 5 %ige Natriumthiosulfatlösung pipettiert. - In ein zweites Reagensgläschen werden 5 ccm 4,4 %ige Sulfosalicylsäure mit ebenfalls 2 ccm der angegebenen Citratlösung und 1 ccm 5 %ige Natriumthiosulfatlösung pipettiert. Dieses zweite Röhrchen ist das nicht Vitamin-C-haltige Vergleichsröhrchen. Es werden nun diese beiden Röhrchen in einem entsprechenden kleinen Gestell mit weißer Milchglasscheibe als Hintergrund in ein Wasserbad von 12° C. versenkt und in einer Entfernung von 25 cm von einer 300 Watt-Osram-Nitraphot-B-Lampe aufgestellt. Über den beiden kleinen versenkten Reagensröhrchen wird eine Mikrobürette aufgestellt. Diese Mikrobürette wird mit einer Lösung von Methylenblau medicinale purissimum 1 : 15000 gefüllt, wobei diese Lösung wieder mit Aqua bidestillata hergestellt, dann filtriert und in dunkelbrauner Flasche einige Tage zum Ausreifen stehengelassen wird, bevor sie Verwendung findet. Es werden nun in jedes der beiden Röhrchen je 0,2 ccm der Methylenblaulösung hinzutitriert, mit feinem Glasstäbchen leicht durchgemischt und hierauf die Röhrchen im Wasserbad mittels der Nitraphotlampe belichtet. Schon eine ganz kurze Belichtung von ein paar Sekunden genügt um in der anfangs leicht hellblau gefärbten Ascorbinsäurelösung die Methylenblau-Farbe vollkommen zum Verschwinden zu bringen, während sie in dem ursprünglich gleich stark getönten Vergleichsröhrchen unverändert bestehen bleibt. Es

wird nun aus der Bürette so lange Methylenblau zu der ascorbinsäurehaltigen Lösung hinzutitriert, bis auch darin die Blaufärbung wie im Vergleichsröhrchen erhalten wird und in beiden Röhrchen gleich intensiv bestehen bleibt. Die Anzahl der dazu verbrauchten Methylenblaumenge in ccm abzüglich der anfangs zugesetzten 0,2 ccm Methylenblau sei Q. Der Titer x der Methylenblaulösung ist dann:

$$x = \frac{10}{Q} .$$

Hat man so den Titer x der Methylenblaulösung bestimmt, so tritt nun einfach an die Stelle der Ascorbinsäure 1 : 10000 der frisch gelassene Harn. Es wird 1 ccm Harn mit 9 ccm 4,4 %iger Sulfosalicylsäure versetzt, dann filtriert, und 4 ccm dieses Filtrates c) mit 1 ccm 4,4 %iger Sulfosalicylsäurelösung, 2 ccm obiger Citratlösung und 1 ccm 5 %iger Natriumthiosulfatlösung versetzt. Die Belichtung hat auf ascorbinsäurehaltigen Harn dieselbe Wirkung wie auf die obige Ascorbinsäurelösung. Es ließ sich in etwa 77 Untersuchungen feststellen, daß diese Methode deutlich bei Werten über 10 mg % Ascorbinsäure anspricht, daß die dabei auf Grund von Belastungen gefundenen Werte größtenteils niedriger liegen als die zugehörigen Titrationswerte und daß die Differenz zwischen beiden durchschnittlich etwa 24,2 % beträgt. Eine Übersicht über diese Untersuchungen möge aus der Tabelle II und Fig. 2 S. 16 entnommen werden.

Tabelle II.

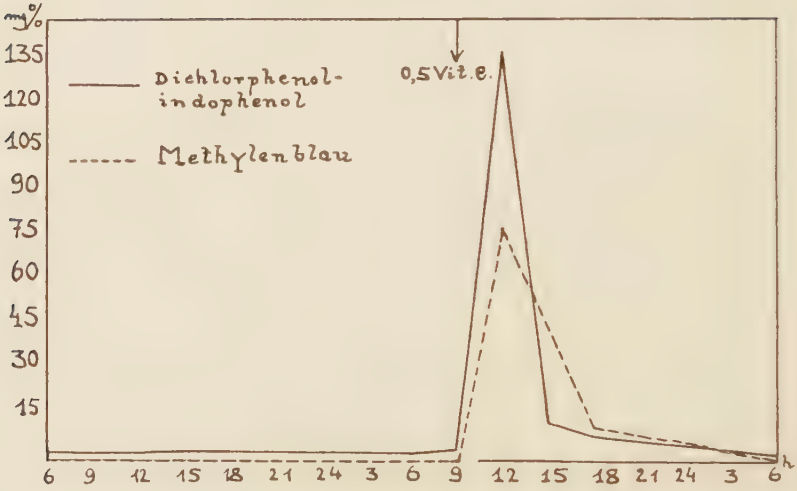
Vergleich der Methylenblau-Methode von Martini-Bonsignore in der Modifikation nach Prof. Wachholder (Rostock) mit der Titrationsmethode

(siehe auch Fig. 2 S. 16)

Im Bereiche von mg %	Anzahl d. Bestimmungen	Durchschnittswert Methylenblaumethode	Durchschnittswert Titrationsmethode	Abweichung d. Titrationsmethode
10— 15	11	12,7	13,6	+ 6,4 %
15— 20	4	14,7	14,5	+ 11,3 „
20— 25	6	23,2	22,5	— 2,3 „
25— 30	7	26,2	20,6	— 21,3 „
30— 40	6	35,4	42,3	+ 19,5 „
40— 50	5	41,1	47,3	+ 15,3 „
50— 60	10	60,0	106,7	+ 64,1 „
60— 70	8	64,3	62,0	— 33,8 „
70— 80	5	73,2	104,2	+ 69,1 „
80— 90	3	85,6	115,1	+ 34,3 „
90—100	2	95,0	144,8	+ 50,8 „
100—150	5	123,2	236,1	+ 91,6 „
150—200	5	181,3	241,9	+ 33,4 „

Untersuchungen: 77 Abweichung also im Durchschnitt: + 24,2 %

Figur 2. **Leerwert- und Belastungskurven.**
(0,5 Vit.-C intravenös.)



III.

Es war nun naheliegend, genauer zu untersuchen, wie weit es möglich ist, ein Vitamin-C-Defizit durch einen chemischen Nachweis des Vitamin C im Harn zu diagnostizieren, insbesondere galt unsere Aufmerksamkeit der Frage der sogen. Hypovitaminosen, d. h. nicht nur den ganz manifesten Zuständen von skorbutartigen Mangelsymptomen, sondern vor allem der möglichst frühzeitigen Erkennung von Frühsymptomen von Vitamin-C-Mangel, wie sie in einer Neigung zu Zahnfleischblutungen, Paradentosen, Frühjahrsmüdigkeit, leichten Erschöpfungszuständen, Blutungsneigung im Intestinal- und Urogenitalsystem auf Grund von Geschwüren und entzündlichen Prozessen, andererseits auch bei Infektionen und bei Anämien zum Ausdruck kommen und einen therapeutischen Ausgleich verlangen.

Ein zweifellos idealer Weg wäre es, wenn es möglich wäre, aus einer einzigen Harnportion die Höhe eines Vitamin-C-Defizites zu bestimmen bezw. etwa eine derartige Portion während der Erkrankungsdauer täglich auf ihren Vitamin-C-Gehalt zu untersuchen und allein schon dadurch Richtlinien für die einzuschlagende Therapie zu gewinnen. Es wurde nun in 179 Fällen (darunter neun Normalfälle) der 9 Uhr-Morgenharn an verschiedenen Tagen hintereinander untersucht. Dabei zeigte sich, daß die gefundenen Morgenwerte trotz gleichmäßiger Ernährungsweise einer ziemlichen Schwankung unterliegen, und zwar beim Normalen von durchschnittlich 27,8 %. Die geringste Schwankungsbreite von nur 0,8 % zeigte ein Fall von endogener Fettsucht, die größte wiesen mit einem Durchschnittswert von 785,9 %, also mit einer fast achtfachen Differenz zwischen Minimum und Maximum von 9 Uhr-Werten Fälle von Carcinom auf.

Wenn nun auch die aus allen 179 Fällen berechnete Schwankungsbreite nur 30,9 % im Durchschnitt beträgt, so ergibt sich doch, daß bei der großen Schwankungsmöglichkeit, die diese Reihenversuche aufweisen, die Morgenwerte nicht richtunggebend für die Diagnose einer Hypovitaminose sein können. Diese Werte zeigten schon beim Normalen keine typische Normalgrenze und keine wirklich maßgebende Differenz zwischen den bei Normalfällen und einem einwandfreien Skorbut gefundenen Werten und nichts Charakteristisches für die einzelnen Erkrankungen. Die nachfolgende Tabelle III und Figur 1 S. 13 mögen die vorliegenden Angaben veranschaulichen:

Tabelle III.

Die Schwankungsbreite der 9 Uhr-Morgenwerte (siehe auch Figur 1 S. 13)

Diagnose	Anzahl der Fälle	Minimum	Maximum	Schwankungsbreite
Ulcus ventr.	11	0,826	4,904	493,3 %=4,933 fach
Ulcus duodeni	19	1,260	5,692	351,7 %
Nephritis tbc.	3	0,855	7,492	162,5 „
Carcinom	6	0,554	4,908	785,9 „
Grippepneumonie	3	0,630	2,534	302,2 „
Herzinsuffizienz	11	0,973	4,960	409,7 „
Diabetes mellitus	5	0,700	5,996	756,6 „
Bronchopneumonie	2	1,864	4,893	162,5 „
Gastritis	2	1,544	1,941	25.6 „
Bronchitis	2	0,773	2,788	260,7 „
Grippe	3	1,796	3,904	128,5 „
Reynaud'sche Gangrän	1	2,784	5,320	91,1 „
Thyreotoxikose	16	0,722	4,000	454,1 „
Neuralgien	3	1,351	1,994	48,3 „
Spastische Obstipation	3	2,783	3,644	30,9 „
Lymphogranulom	1	2,728	5.011	83,7 „
Pleuritis	5	0,968	2,808	190,1 „
Hyperacidität	2	1,645	3,000	82,3 „
Seropneumothorax	1	2,432	2,580	6,1 „
Syringomyelie	1	1,312	1,708	37,8 „
Paralyse	1	1,392	3,800	180,1 „
Muskelatrophie progr.	1	2,416	3,452	42,1 „
Lymphosarkom	1	2,548	5,467	118,8 „
Lupus erythematodes	1	3,484	3.856	10,6 „
Tabes dorsalis	1	2.000	2.640	32,0 „
Gravidität	1	2,876	3,788	31,8 „
Adipositas (endogen)	1	3,968	4,000	0,8 „
Vagotonie	1	1,094	1,504	37,4 „
Anaemie sek.	3	1.964	3,608	83,7 „
Bronchiektasen	2	1.680	3,860	129,7 „
Angina	2	2,771	3,768	35.9 „
Anaemie (megalospl.)	1	1,704	3,540	107,6 „
Apoplexie	1	1,700	3,964	133,1 „
Angina pectoris	3	1,618	5.360	231.2 „
Bronchitis	3	1,700	4,893	187,8 „
Neuritis	3	1,400	2,952	110,9 „
Furunkulose	1	1,956	3.896	99,1 „
Chloranaemie	2	1,572	3,628	130.6 „
Achylie	1	2.000	2,776	38.8 „
Normalfälle	9	2,057	2,628	27,8 „
Nephrose	2	4,296	5,000	16,4 „
Nephritis	19	1,810	5,436	200,3 „
Mult. Sklerose	1	1,500	3,520	134,7 „
Skorbut	1	1,720	1.760	2.3 „
Pneumonie	1	2.000	3.000	50,0 „
Asthma bronch.	5	1,390	4,691	237.5 „
Polyarthritis rheum.	5	1.830	2,452	34,0 „
Anaemia pern.	2	1,750	2,644	51,1 „
Simon'sche Kachexie	1	1,708	2,380	39,3 „
Sepsis	1	2,000	2,336	16,8 „
Tetanie	1	2,000	2,788	39,4 „
Colitis ulcerosa	1	1,836	3,000	63,3 „
Hypovitaminose C	3	2,704	3,936	45,6 „
Untersuchungen:	179		im Durchschnitt also	142,01 %

IV.

Wiesen schon die Morgenwerte eine so erhebliche Schwankungsbreite auf, so war es naheliegend, einmal der Frage nachzugehen, zwischen welchen Werten denn eigentlich der Ascorbinsäurespiegel im Harn im Laufe eines ganzen Tages schwanke. Aus diesem Grunde wurde ohne vorherige Belastung eine Untersuchung der Harnportionen in dreistündlichen Abständen vorgenommen und zwar kam die

Harnportion aus der Zeit von 18 bis 6 Uhr,
Harnportion aus der Zeit von 6 bis 9 Uhr,
Harnportion aus der Zeit von 9 bis 12 Uhr,
Harnportion aus der Zeit von 12 bis 15 Uhr,
Harnportion aus der Zeit von 15 bis 18 Uhr,

zur Titration. Wurde jetzt das Minimum und das Maximum im Laufe eines Tages aus fünf solchen Bestimmungen herausgegriffen und miteinander verglichen, so zeigte sich, daß jede 24 Stunden-Kurve einen physiologischen Anstieg aufweist. Bei Normalen ergab sich ein durchschnittlicher Anstieg von 110,1 % als Verhältnis zwischen Minimal- und Maximalwert, den kleinsten physiologischen Anstieg zeigte ein Fall von Lupus erythematodes mit nur 40 %, den größten ein Fall von Thrombophlebitis mit 215,0 %. Es ließ sich feststellen, daß dieser physiologische Anstieg nicht gerade auf eine gewisse Tageszeit festgelegt ist, wenn es auch denkbar wäre, daß er in einem gewissen Zusammenhange mit den Mahlzeiten stünde. Bei unseren Untersuchungen zeigte sich allerdings, daß der physiologische Anstieg meist um 12 Uhr mittags erfolgte, d. h. also in der Harnportion nachweisbar war, die eine Stunde nach dem Mittagmahl (11 Uhr) abgegeben wurde.

Wenn man aber nun versucht, einen Zusammenhang in dem Sinne zu finden, daß eine bestimmte Steigerungsfähigkeit in der Vitamin-C-Ausscheidung normal und ihr Fehlen bezw. ihre Überspitzung pathognomonisch sei, so sprechen die hier vorliegenden Ergebnisse wenig in diesem Sinne. Denn ein Fall von Skorbut wies im Leerversuch einen physiologischen Anstieg von 48,6 % auf und hob sich mit diesem Wert nicht sonderlich aus einer Reihe von anderen Erkrankungen (insbesondere Nierenleiden) ab, man müßte sich höchstens dafür entscheiden, daß normal ein etwa 100 %iger Anstieg sei und daß alles andere auf ein vorhandenes Defizit schließen läßt. Dazu aber konnten wir uns deswegen nicht entscheiden, weil typische Leeranstiege bezw. ihr Ausbleiben in den beobachteten 90 Fällen nicht zu verzeichnen waren, wie aus der Tabelle IV ersehen werden möge. Es kann die Leerwertkurve und ihr Anstieg höchstens in dem Sinne einen Anhaltspunkt geben, daß man einen Einblick gewinnt, wie weit der betreffende Fall einen Anstieg von 100 % zwischen Kurvenminimum und Kurvenmaximum aufweist (wie der Normale) bezw. wie weit er unter einer 100 %igen Steige-

rung bleibt, vorausgesetzt, daß man aus dieser Feststellung nicht zu weitgehende Schlüsse zieht.

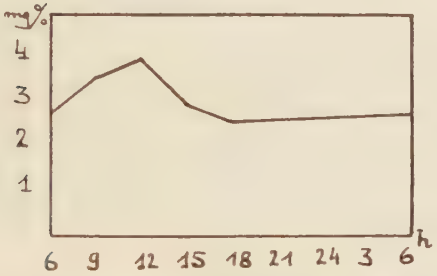
Tabelle IV.

Die Größe des physiologischen Anstieges der Leerwerte wie sie sich durch Untersuchungen in dreistündlichen Abständen ohne Belastung ergab.

(Siehe auch Figur 3).

Diagnose	Anzahl der Fälle	Minimum	Maximum	Physiolog. Anstieg
Thyreotoxikose	5	1,097	2,378	65%
Tabes dorsalis	1	2,000	3,000	50 „
Gravidität	1	2,584	3,644	137 „
Ulcus duodeni	4	1,570	2,652	60 „
Lymphosarkom	1	2,548	4,080	60 „
Carcinom	4	2,113	3,750	118 „
Aorteninsuffizienz	1	1,728	5,000	188 „
Tbc. d. Lymphdrüsen	1	1,544	4,440	187 „
Herzinsuffizienz	6	2,439	4,703	100 „
Adipositas (endog.)	1	3,000	4,600	53 „
Lupus erythemat.	1	3,788	3,948	4 „
Furunkulose	1	1,120	2,768	147 „
Syringomyelie	1	1,312	3,816	190 „
Anaemie sek.	1	1,908	3,900	93 „
Bronchiektasen	1	1,380	2,444	76 „
Neuritis	1	1,400	3,984	184 „
Mitralstenose	1	2,000	3,884	94 „
Grippe	1	1,985	3,904	96 „
Nierentbc.	2	4,270	6,762	44 „
Diabetes mell.	1	1,720	1,992	15 „
Thrombophlebitis	1	2,540	8,000	215 „
Chloranaemie	2	2,800	3,454	70 „
Hyperacidität	1	1,360	2,700	98 „
Spast. Obstipation	1	2,784	3,980	43 „
Angina pect.	1	1,464	3,000	111 „
Achylie	1	1,384	4,000	26 „
Tetanie	1	2,000	2,788	39 „
Colitis ulcerosa	1	1,836	3,456	88 „
Hypovitaminose C	3	1,554	2,340	51 „
Polyarthritis rheum.	4	1,905	3,131	78 „
Anaemia perniciosa	2	1,846	4,130	123 „
Sepsis	1	1,840	3,000	63 „
Normalfälle	9	1,854	3,896	110 „
Nephritis	14	1,632	2,401	47 „
Nephrose	2	1,584	2,960	87 „
Multiple Sklerose	1	1,432	3,520	146 „
Skorbut	1	1,720	2,556	49 „
Pneumonie	2	1,860	3,362	80 „
Asthma bronchiale	5	1,750	3,246	86 „
Untersuchungen:	90		im Durchschnitt also:	89%

Figur 3. **24-Stundenkurve der Ascorbinsäure-Leerwerte.**



Die Größe des physiologischen Anstieges.

V.

Wir wandten uns nun nach diesen Leerversuchen der Frage zu, wie sich eigentlich eine Belastung mit Vitamin C auf die Ascorbinsäureausscheidung im Harn auswirkt. Dabei wurden grundsätzlich die Belastungen in der Weise durchgeführt, daß das Vitamin C in Form von Cebion (*Merck*) oder von Redoxon (*Hoffmann-La Roche*) intravenös injiziert wurde.*)

Es wurde dabei so vorgegangen, daß wieder der Harn tagsüber in dreistündlichen Abständen und außerdem der Nachtharn gesammelt wurde, die Portionen frisch zur Untersuchung kamen, wobei immer am Tage vor der Belastung ein Leerversuch durchgeführt wurde. Es zeigte sich, daß die Belastung, die mit 0,1 Vitamin C um 9 Uhr intravenös erfolgte, nachdem der 9 Uhr-Harn abgegeben war, im Harn einwandfrei nachweisbar wurde. Die Belastungskurve zeigte ihr Maximum meist drei Stunden nach der Injektion, also im 12 Uhr-Harn. Die Untersuchung wurde in dieser Weise in 19 Fällen durchgeführt, der Normalfall zeigte einen Belastungsanstieg von 56,6 %, am wenigsten, und zwar mit nur 29 % wirkte sich die Belastung auf einen Fall von Lymphosarkom aus, am stärksten (mit 203 %) bei einer Syringomyelie. Es ließ sich aber auch in diesen Fällen nichts gerade Charakteristisches nachweisen, der durchschnittliche Belastungsanstieg betrug 120 %, er lag also um ca. 30,0 % höher als der durchschnittliche physiologische Anstieg. Weitere Einzelheiten mögen aus der folgenden Tabelle V und Figur 4 ersichtlich werden:

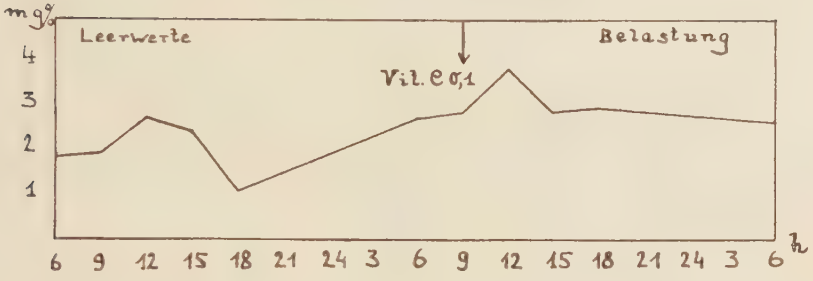
Tabelle V.

Die Höhe des Belastungsanstieges nach Injektion von 0,1 Vit. C. (siehe auch Figur 4)

Diagnose	Anzahl d. Fälle	Minimum	Maximum	Belastungsanstieg
Normalfall	1	1,916	3,000	57 %
Lupus erythem.	1	3,676	7,000	94 „
Ulcus duodeni	2	1,680	3,008	107 „
Thyreotoxikose	2	2,728	3,788	62 „
Furunkulose	1	2,784	3,900	40 „
Syringomyelie	1	1,516	4,604	203 „
Herzinsuffizienz	1	2,700	5,368	99 „
Anaemie sek.	1	1,868	2,572	38 „
Carcinom	2	2,722	6,000	125 „
Bronchiektasen	1	2,000	4,400	120 „
Neuritis	1	1,868	2,352	25 „
Asthma bronchiale	1	1,572	2,864	82 „
Diabetes mell.	1	1,992	3,000	50 „
Reynaud'sche Gangrän	1	1,952	3,192	63 „
Tabes dorsalis	1	1,736	4,444	155 „
Lymphosarkom	1	3,656	4,692	29 „
Untersuchungen: 19			im Durchschnitt also:	120 %

*) Es sei an dieser Stelle gestattet, den Firmen *E. Merck*-Darmstadt und *Hoffmann-La Roche*-Basel für ihre großzügige Unterstützung unserer Untersuchungen nochmals verbindlichst zu danken.

Figur 4. **Leerwert- und Belastungskurve.**
(0,1 Vit.-C intravenös)



VI.

Die Belastungen mit einer Injektionsmenge von 0,1 Vitamin C erweckten den Eindruck, als sei die zugeführte Vitaminmenge zu gering, um auf den Ascorbinsäurespiegel im Harn sich entscheidend auszuwirken. Da aus der Literatur kein Fall von Vitamin-C-Überdosierung bekannt war, entschlossen wir uns, die Belastungsdosis auf 0,5 hinaufzusetzen. Auch in diesen Fällen wurde mittels der 3 Stundenmethode eine 24 Stundenbilanz aufgestellt und die Untersuchungen so eingerichtet, daß jedem Belastungstag ein Tag als Leerversuch vorausging.

Es wurde nun wieder die Frage aufgeworfen, welchen Belastungsanstieg eine Injektion von 0,5 Vitamin C zur Folge habe und wann er einträte. Das Ergebnis dieser in 25 Fällen durchgeführten Untersuchungen bestand darin, daß ein eindeutiges Maximum ganz exakt jedesmal drei Stunden nach der Injektion zu verzeichnen war. Dieses Maximum zeigte nun im Verhältnis zum Minimalwert beim Normalen eine Werterhöhung um 5504 %, d.h. also um das ca. 55fache, die geringste Steigerung brachte ein Sepsisfall, mit einer nur ca. 3fachen Steigerung, C-Hypovitaminosen ergaben einen ca. 37fachen, ein Fall von Skorbut nur ca. 4,5fachen Belastungsanstieg. Auffallend bei allen diesen Resultaten ist zunächst einmal, daß der Belastungsanstieg mit der nun 5fachen Dosis gegenüber den früheren Belastungen keineswegs proportional der Injektionsmenge erfolgte. Die durchschnittliche Werterhöhung war das ca. 52,41fache des Minimums, was ziemlich mit dem bei Normalen gefundenen Resultaten übereinstimmt.

Der Gedanke liegt nahe, eine gewisse Affinität des Organismus bei seiner Reaktionsfähigkeit auf das Vitamin C aus diesen Ergebnissen abzuleiten und es möge hier gleich vorweggenommen werden, daß für eine Schnellbestimmung des Vitamin-C-Haushaltes sich im Laufe der kommenden Untersuchungen immer wieder herausstellte, daß der erste Dreistundenwert (12 Uhr-Wert) nach einer Injektion von 0,5 Vitamin C dafür den besten Anhaltspunkt ergibt. Werden nach drei Stunden nur niedrige Werte erreicht, so bleibt es bei diesen, mit einer Steigerung ist im Laufe dieses Tages nicht mehr zu rechnen, sondern nur mit einem weiteren Absinken, so daß dieser Gipfelwert am besten die Defizithöhe „schätzen" läßt. Besteht nicht die Möglichkeit, einen Tag als Leerversuch dem Belastungstag vorzuschalten, was in der Praxis wohl immer der Fall sein dürfte, so ließe es sich nach diesem „Schnellverfahren" (dessen Voraussetzungen im folgenden Abschnitt noch weiter auseinandergesetzt werden mögen) so einrichten, daß man den 9 Uhr-Leerwert bestimmt, dann sofort 0,5 Vitamin C intravenös injiziert und je nach dem, wieviel um 12 Uhr von der Injektionsmenge retiniert worden ist oder nicht, das Defizit berechnet. Die Ausscheidung beträgt nach drei Stunden durchschnittlich 130 mg %, der Belastungsanstieg

das ca. 52fache gegenüber dem Minimum. Wie die Beziehungen sind, möge aus der Tabelle VI und aus Figur 2 S. 16 entnommen werden:

Tabelle VI.

Die Höhe des Belastungsanstieges nach Injektion von 0,5 Vit. C.
(siehe auch Figur 2 S. 16)

Diagnose	Anzahl d. Fälle	Minimum	Maximum	Belastungsanstieg
Normalfälle	9	2,312	129,556	5504 %
Thyreotoxikose	6	1,711	73,315	4897 „
Herzinsuffizienz	5	1,925	64,512	697 „
Ulcus duodeni	2	3,312	156,000	3822 „
Adipositas (endogen)	1	3,640	62,000	1603 „
Chloranaemie	2	1,970	188,600	9562 „
Hyperacidiät	1	1,600	95,000	5837 „
Asthma bronchiale	1	2,340	196,000	8276 „
Carcinom	2	1,792	76,000	4073 „
Spast. Obstipation	1	3,644	140,000	3741 „
Angina pectoris	1	1,384	38,000	2647 „
Thrombophlebitis	1	3,000	290,000	9566 „
Polyarthritis rheum.	3	2,280	139,876	6034 „
Nephrose	2	2,500	140,000	5500 „
Hypovitaminose-C	4	2,573	98,400	3697 „
Anaemia perniciosa	2	2,200	52,600	2291 „
Simon'sche Kachexie	1	2,380	288,800	12034 „
Sepsis	1	2,000	8,576	329 „
Tetanie	1	2,000	56,000	2700 „
Colitis ulcerosa	1	2,524	50,000	1881 „
Multiple Sklerose	1	1,500	95,600	6273 „
Skorbut	1	1,720	9,536	454 „
Pneumonie	1	2,000	374,800	18640 „
Asthma bronchiale	2	2,670	227,200	8409 „
Nephritis	14	2,340	62,092	2554 „
Untersuchungen:	25		im Durchschnitt also	5241 %

VII.

Wir haben im vorhergehenden Abschnitt gesehen, daß ein Weg mit Wahrscheinlichkeit eine Möglichkeit eröffnet, einer Normierung des Vitamin-C-Defizit-Begriffes näher zu kommen. Daher wurde in den folgenden Untersuchungen auch auf diesem Wege weiter gegangen und versucht, ob sich eine praktisch auswertbare Methode herausfinden läßt. Wir wollen nun einmal kurz nachprüfen, worin eigentlich die hier angedeuteten Schwierigkeiten liegen. Symptome, die am Krankenbett auf ein Vorhandensein eines Vitamin-C-Defizites schließen lassen, wurden schon erwähnt. Die Hauptschwierigkeit aber besteht darin, daß eigentlich keine Normalwerte für die Vitamin-C-Ausscheidung im Harn in der Literatur angegeben sind. Der Bedarf wird von Herrn Professor *Stepp* mit 10—20 mg reines Vitamin C pro die angegeben. *Harris* und *Ray* fanden an normal ernährten englischen Personen eine tägliche Ausscheidung von 30—33 mg Vitamin C im Harn, eine Angabe, die auch von *Schroeder* bestätigt wurde und auch mit unseren Untersuchungen übereinstimmt. Man würde demnach auf einen Normalwert von 2,2 bis 2,5 mg % kommen. Wie weit aber nun derartige Einzelbestimmungen maßgebend sein können, wurde im III. und IV. Abschnitt dieser Darlegungen nachzuweisen versucht. Die Maximalwerte der Tabellen III und IV liegen allerdings meist in dieser Höhe.

Es wurden nun in der Literatur wiederholt Angaben gefunden, die auf eine Depotwirkung des Vitamin C im Organismus hinwiesen. Als Depots hat man sich nach diesen die Nebennieren, die Leber, das Gehirn, den Liquor cerebrospinalis u. a. vorzustellen. Von diesen Befunden ausgehend, liegt es nun theoretisch nahe, die Auffüllung dieser Depots als abhängig von der Ernährungslage eines jeden Falles zu sehen, bezw. sich vorzustellen, daß dort ein hohes Defizit vorliegen wird, wo viel Vitamin-C-Zufuhr sich als notwendig herausstellt, und umgekehrt, nur ein kleines Defizit oder gar keines anzunehmen, wo wenig bis gar keine Zufuhr erforderlich ist.

Von dieser Arbeitshypothese ausgehend, wurde eine Methode ausgearbeitet, die wir die „Speicherungsprobe" nennen möchten. Dabei wurde im Leerversuch die Vitamin-C-Tagesausscheidung bestimmt und am nachfolgenden Tage auf Grund einer Belastung mit 0,1 bezw. mit 0,5 Vitamin C (wieder intravenös um 9 Uhr injiziert) erneut die Tagesbilanz berechnet. Als Grundlage der Berechnung galt nun, daß ein im Vitamin-C-Gleichgewicht befindlicher Organismus nach Injektion von Vitamin C keine Retention von Vitamin C zeigen darf, denn seine Vitaminspeicher sind ja aufgefüllt. Wird aber ein Teil der Injektionsmenge retiniert, so kann das umgekehrt als ein Symptom dafür aufgefaßt werden, daß seine Vitaminspeicher ergänzungsbedürftig sind.

Die Schwierigkeit besteht nun darin, ein Maß für die Retention eines Organismus an Vitamin C zu finden. Es erschien als das

Zweckmäßigste, zu bestimmen, wieviel prozentual von der Injektionsmenge retiniert wurde und daher nicht mehr im Harne zur Ausscheidung gelangte. Der so gefundene Wert, der gleich der Ergänzungsbedürftigkeit des Organismus mit Vitamin C oder der Speicherungsmenge ist, wurde nun der Größe des vorhandenen Defizites gleichgesetzt und so war es möglich, durch quantitative Aufstellung der Tagesbilanz am Belastungstage für das Vitamin-C-Defizit zahlenmäßige Angaben zu machen. Ergab sich z. B. nach einer Injektion von 500 mg Vitamin C eine Gesamt-Tagesausscheidung von nur 250 mg, so wurden 250 mg retiniert, also 50 % der Injektionsmenge, so daß das Defizit 50 % beträgt.

Es sei an dieser Stelle gestattet, noch einmal auf die im Abschnitt VI erwähnte „Schnellmethode" zurückzukommen. Sie ermöglicht die Defizitbestimmung auf Grund einer einzigen Bestimmung nach der Belastung. Es wurde im Abschnitt VI auseinandergesetzt, daß der Wert, der drei Stunden nach einer Belastung im Harn gefunden wird, ein sogen. „Gipfel- oder Spitzenwert" dieses Tages ist. Beträgt er z. B. 300 mg % und die zugehörige Harnmenge 150 ccm, so wurden in dieser einzigen Portion 450 mg von den zugeführten 500 mg wieder ausgeschieden, also 50 mg retiniert, was auf je 100 mg Vitamin-C-Zufuhr umgerechnet, ein Defizit von $50 : 5 = 10$ % ergibt. — Bei der genaueren Berechnung wird dagegen aus jeder einzelnen Bestimmung unter Berücksichtigung der zugehörigen Harnmenge die Ascorbinsäure-Ausscheidung bestimmt und erst aus der gesamten Tagesbilanz die Retention bezw. das Tagesdefizit berechnet.

Es sei aber bemerkt, daß bei unseren Untersuchungen nur das im Harn wieder zur Ausscheidung gelangte Vitamin C erfaßt wurde, es sei daher darauf hingewiesen, daß es gut denkbar ist, daß ein gewisser Prozentsatz den Organismus in gleicher oder veränderter Form mit der Atemluft, der Hautsekretion oder mit dem Stuhl verläßt. Anzunehmen ist allerdings, daß die Hauptausscheidung durch die Niere erfolgt.

Wir belasteten zunächst in 18 Fällen mit 0,1 Vitamin C, nachdem wir den Leerwert der 24stündigen Tagesausscheidung bestimmt hatten. Das kleinste Defizit zeigten Carcinomfälle (38,6 %), hoch war es bei Grippe (64,5 %), bei Ulcus duodeni (74,2 %) und bei Tuberkulose (79,4 %). Die nachfolgende Tabelle VII und Figur 4 S. 23 möge diese Resultate erläutern, gleichzeitig möge diese und die folgenden Tabellen auch in dem Sinne betrachtet werden, als aus ihnen die Leerwerte zu entnehmen sind, ihre Übereinstimmung mit den dafür in der Literatur angegebenen Werten und ein Vergleich zwischen ihnen und den Belastungswerten möglich ist.

Tabelle VII.

Belastungen mit einer Dosis von 0,1-Vitamin-C.
(siehe Figur 4 S. 23)

Diagnose	Anzahl der Fälle	Tagesausscheidung Leerwert mg	Tagesausscheidung Belastungswert mg	Defizit
Ulcus duod.	3	19.094	28,550	74,2%
Thyreotoxikose	2	32,531	51.144	48.9 „
Syringomyelie	1	46,455	57.306	42,7 „
Anaemie sek.	1	18,629	25,869	74.1 „
Carcinom	2	44.348	61,918	38.6 „
Lymphosarkom	1	29.404	37.264	62.7 „
Bronchiektasen	1	22.119	35,825	64,2 „
Herzinsuffizienz	2	22.391	31,764	73.2 „
Pneumonie	1	32,396	55.180	44.8 „
Grippe	1	18,410	35,501	64.5 „
Diabetes mell.	1	32,592	36.080	63.9 „
Tabes dorsalis	1	29,403	44,834	55.2 „
Lymphdrüsen-Tbc.	1	17,446	20,673	79.4 „
Untersuchungen:	19		im Durchschnitt also	41,4%

VIII.

Natürlich wurden diese Untersuchungen noch auf weitere Fälle ausgedehnt, die mit 0,5 Vitamin C belastet wurden. Die nachfolgende Tabelle VIII ist in der Weise aufgestellt, daß aus ihr neben dem Leerwert der Belastungswert und das Defizit zu entnehmen sind und zwar sind nicht mehr Durchschnittswerte angegeben, sondern, um die Schwankungsbreite innerhalb der verschiedenen Erkrankungen zu zeigen, sind die Ergebnisse der einzelnen Fälle angeführt.

Es wird zunächst wohl auffallen, daß die Normalfälle auch ein Defizit und sogar eines von ziemlich beträchtlicher Höhe aufweisen (zwischen 36,0 % und 87,0 %). Da die vorliegenden Untersuchungen aber größtenteils während der Wintermonate und während des Frühjahres erfolgten, so dürfte dieses Ergebnis mit der Jahreszeit und der durch sie beschränkten Vitamin-C-Zufuhr durch die Nahrung in Zusammenhang zu bringen sein.

Auch die Thyreotoxikosen zeigen eine Schwankungsbreite ihres Defizites zwischen 29,8 % und 94,6 %, Nephritiden zwischen 57,2 % und 87,6 %. Es kamen 54 Fälle auf diese Art zur Untersuchung und das daraus berechnete Defizit betrug im Durchschnitt 72,2 %. Es wird hier überraschen, daß das Defizit im Durchschnitt auf eine Injektion von 0,1 Vitamin C 41,4 %, auf 0,5 Vitamin C 72,2 % betrug, so daß auf die höhere Injektionsmenge nicht ein stärkeres Abfallen des Defizites eintrat, wie man es vielleicht erwarten sollte. Dazu ist nun zu sagen, daß es sich um Prozentwerte handelt, d. h. daß tatsächlich eine Injektionsmenge von 0,1 Vitamin C mit einer Retention von durchschnittlich 0,041 g und eine Injektion von 0,5 Vitamin C mit einer Retention von 0,361 g beantwortet wurde. Es wurde also nach der stärkeren Dosis 8,8 mal soviel retiniert, was als ein Beweis dafür aufgefaßt wurde, daß zur schnellen Auffüllung eines Defizites die höheren Dosen von Vitamin C geeigneter sein dürften. Die Uneinheitlichkeit der Defizithöhe dürfte wohl am besten durch die vorausgegangene verschiedene Ernährungsweise erklärlich sein, denn es handelte sich zumeist um ganz neu eingewiesene Fälle, auch geht aus der Literatur hervor, daß man an einen individuell verschieden großen Verschleiß des Vitamines zu denken habe.

Tabelle VIII.

Das Vitamin-C-Defizit nach Belastungen mit 0,5-Vitamin-C.
(siehe auch Figur 2 S. 16)

Diagnose	Anzahl der Fälle	Leerwert mg	Belastungswert mg	Defizit
Normalfälle	8	22,0640	320,2600	36,0%
		30,5476	83,8000	83,2 „
		29,9400	110,1824	78,0 „
		21,1120	106,3060	78,8 „
		22,9112	64,9536	87,0 „
		21,8220	264,2632	47,2 „
		29,9688	113,0176	77,4 „
		24,1464	184,8560	63,0 „
Ulcus duodeni	2	42,1588	110,7996	78,0 „
		29,0720	92,7660	81,4 „
Multiple Sklerose	1	31,2868	426,0884	14,8 „
Thyreotoxikose	5	23,6428	62,0888	87,6 „
		32,9884	37,8640	92,4 „
		24,5460	27,2480	94,6 „
		19,4240	350,9224	29,8 „
		16,8144	113,7000	77,2 „
Herzinsuffizienz	3	14,3848	163,1324	67,4 „
		24,5786	61,3480	87,8 „
		55,1306	53,6388	89,2 „
Adipositas (endogen)	1	21,3096	73,8220	85,2 „
Nephritis	8	23,7740	213,9400	57,2 „
		29,2750	74,9930	85,0 „
		14,8640	62,0920	87,6 „
		21,4020	69,1324	86,2 „
		15,5276	75,9204	84,8 „
		16,5200	140,8800	71,8 „
		54,7188	76,5000	84,6 „
		10,7800	110,0040	78,0 „
Chloranaemie	2	24,4760	275,2776	45,0 „
		14,7666	111,4904	77,6 „
Asthma bronch.	2	23,3620	234,9900	53,0 „
		16,7240	453,6240	9,2 „
Hyperacidität	1	18,0712	99,1832	80,2 „
Magencarcinom	1	20,6784	149,7988	70,0 „
Rectumcarcinom	1	13,9500	84,5000	83,0 „
Spast. Obstipation	1	15,8020	58,3540	88,2 „
Angina pectoris	2	28,2876	73,9988	85,2 „
Achylie	1	17,7208	71,2472	85,8 „
Thrombophlebitis	1	53,7428	84,9956	83,0 „
Anaemia perniciosa	2	30,2760	113,1180	77,4 „
		20,2800	65,5400	85,4 „
Hypovitaminose-C	4	11,9592	207,7088	58,4 „
		17,5496	149,2154	70,2 „
		28,1546	113,1180	77,4 „
		24,7144	96,1400	80,8 „
Colitis ulcerosa	1	35,7872	120,1296	76,0 „
Tetanie	1	21,3620	149,5332	70,0 „
Skorbut	1	17,4423	31,0164	93,8 „
Pneumonie	1	12,9000	288,1200	42,4 „
Nephrose	1	13,6744	144,8404	73,0 „
Sepsis	1	45,4736	49,5028	90,0 „
Polyarthritis rheumat.	3	27,5640	128,6160	74,2 „
		25,8372	233,3056	53,4 „
		31,3056	119,3836	76,2 „

IX.

War unsere Auffassung von der Defizitbestimmmung und seiner Berechnung richtig, so mußte auch der Fall denkbar sein, daß die Vitamin-C-Speicher des Organismus 100 %ig auffüllbar sind und auf eine weitere Zufuhr nicht mehr mit einer Retention, sondern mit einer Ablehnung reagierten. War die „Speicherungsprobe" richtig, so konnte ihre Voraussetzung nur dadurch bewiesen werden, daß sich ein wirkliches Aufstapeln des Vitamin C im Organismus in der Form einer Abnahme der Retention und damit eines fallenden Vitamin-C-Defizites nachweisen ließ, ja es mußte sogar damit gerechnet werden, daß eines Tages das Defizit gleich null werden könnte und daß sich ein weiterer Vitamin-C-Stoß auf den Organismus so auswirke, daß sogar ein Mehrwert von Vitamin C sich ergibt, d. h. mehr Ascorbinsäure ausgeschieden wird, als an dem betreffenden Tage zugeführt wurde. Um diesen Vorgang zu erklären, hat man sich vielleicht vorzustellen, daß die Resorption der Ascorbinsäure eine gewisse Zeit braucht, denn sonst wäre nicht einzusehen, warum ein an Vitamin C verarmter Organismus nicht eine Injektion mit 100 %iger Retention beantwortet. Man hat aber selbst in Fällen von C-Hypovitaminosen (s. Tabelle VIII) am ersten Tage mit nur 80,8 %iger Retention zu rechnen, bezw. bei Skorbut mit nur 93,8 %iger Retention, wobei sich noch in der folgenden Nacht- und Morgenportion eine weitere Ausscheidung von Vitamin C ohne erneute Zufuhr feststellen läßt.

Man muß sich dabei eben wohl im Klaren darüber sein, daß eine Injektionsmenge von 0,1 Vitamin C den drei- bis fünffachen täglichen Bedarf darstellt, die von 0,5 g Vitamin C den 15 bis 25fachen, und daß, wie Untersuchungen mit frischem Zitronensaft bezw. Orangensaft ergaben:

100 mg Vitamin C in 204 ccm Zitronensaft (= 8 Zitronen),
bezw. 100 mg Vitamin C in 164 ccm Orangensaft (= 6 Orangen)

enthalten sind. Die zugeführte Menge von 0,5 Vitamin C entspricht also einer Vitamin-C-Menge, wie sie in 30 Orangen bezw. 40 Zitronen enthalten ist. Daß der Organismus mit derartigen Mengen auch bei größter Verarmung an Ascorbinsäure nicht mit einem Schlage fertig wird, ist jetzt wohl erklärlich, denn sie entsprechen einer ganz außerordentlichen Zufuhr. Außerdem hat man vielleicht bei C-Hypovitaminosen und bei Skorbut mit Diathesen zu rechnen, die eine geringere Fähigkeit haben, die Ascorbinsäure im Organismus zu fixieren und daher bei einem hohen Angebot nur verhältnismäßig wenig auf einmal festhalten können.

Die Assimilierbarkeit des Vitamin C hat sicherlich eine obere Grenze, und wenn sich nach Ausgleich des Defizites ein Mehrwert ergab, so ist anzunehmen, daß 1. vom Vortage noch ein nicht mehr resorbierbarer Überschuß am nächsten Tage auf die nochmalige

Injektion hin mit ausgeschieden wurde und 2. die Assimilationsgrenze überschritten wurde.

Es wurde nun versucht, die Höhe des Defizites durch eine täglich einmalige Injektion von Vitamin C an aufeinanderfolgenden Tagen zu senken. Dabei ergab sich, daß der Normale durchschnittlich am dritten bis vierten Tage das Defizit ausgeglichen hatte und einen Mehrwert erreichte und daß dies auch bei der Pneumonie und der Colitis ulcerosa der Fall war. Auffallend war, daß bei Polyarthritis rheumatica erst am 6. Tage dieses Ziel erreicht werden konnte.

Die folgenden Untersuchungen sollten die Abhängigkeit der Vitamin-C-Belastungen und ihrer Auswirkung speziell bei Nephritiden berücksichtigen, denn es interessierte natürlich die Frage, ob durch eine entzündliche Nierenerkrankung nicht auch die Vitamin-C-Ausscheidung im Harn im Sinne einer Störung mitbetroffen sei und wie weit alle gefundenen Resultate von der Funktionstüchtigkeit der Niere abhängig sind. Die Untersuchungen ergaben, daß Fälle von Nephritis zunächst sehr hartnäckig ihr Defizit beibehalten, und erst am 6. Tage ein Mehrwert in der Ascorbinsäureausscheidung erreicht wird. Dies läßt eigentlich schon daran denken, daß die Vitamin-C-Ausscheidung im Harn bei Nephritiden verzögert ist.

Wie weit andererseits die Mehrausscheidung gesteigert werden kann, möge ein Fall von Asthma bronchiale dartun, der von Anfang an nur ein geringes Defizit von 9,2 % aufwies und nach der vierten Injektion einen Mehrwert von 107,0 % erreichte. Weitere Einzelheiten mögen aus der Tabelle IX entnommen werden, in der, wie auch in der Tabelle X die Defizite mit einem — Vorzeichen, die Mehrwerte mit einem + Vorzeichen versehen sind:

Tabelle IX siehe nächste Seite!

Tabelle IX.

Die Vitamin-C-Speicherungsprobe in ihrem Verlauf, gleichzeitig ein Überblick über die therapeuthische Wirkung hoher Vitamin-C-Dosen.

Diagnose	Leerwert mg	Belastungstage (Defizit in %) 1.	2.	3.	4.	5.	6.
Hypovitaminose-C.	28,1546	−77,4%	−58,2%	—	—	—	—
	17,5496	−70,2 „	−32,4 „	—	—	—	—
Thyreotoxikose	23,6428	−87,6 „	−57,6 „	—	—	—	—
	16,8144	−77,2 „	−55,6 „	—	—	—	—
	24,5460	−94,6 „	−65,8 „	−13,8%	—	—	—
Chloranaemie	14,6766	−96,0 „	−77,8 „	−32,4 „	—	—	—
Anaemia pern.	30,2760	−77,6 „	−75,0 „	−48,8 „	—	—	—
Mult. Sklerose	31,2868	−14,8 „	+ 8,6 „	+11,0 „	—	—	—
Normalfälle	27,3228	−95,2 „	−13,2 „	+10,8 „	—	—	—
	22,0640	−36,0 „	− 8,6 „	− 5,2 „	—	—	—
	22,9112	−87,0 „	−72,2 „	−70,0 „	—	—	—
	29,9400	−78,0 „	−65,4 „	−48,2 „	− 9,6%	—	—
	29,9688	−77,4 „	−38,8 „	−22,4 „	+15,4 „	—	—
	24,1464	−63,0 „	−42,2 „	− 7,6 „	+20,2 „	—	—
	30,5476	−83,2 „	−46,6 „	−19,6 „	+29,0 „	—	—
Nephritis	29,2750	−91,2 „	−85,0 „	−69,0 „	—	—	—
	14,8640	−87,6 „	−78,6 „	−63,8 „	—	—	—
	21,4020	−86,2 „	−70,8 „	−67,0 „	—	—	—
	16,5200	−79,2 „	−71,8 „	−42,2 „	—	—	—
	54,7188	−85,0 „	−84,6 „	−83,0 „	−73,8 „	−49,0%	+18,8%
Nephrose	13,6744	−73,0 „	−56,2 „	−21,8 „	+16,8 „	—	—
Polyarthritis rheum.	27,5640	−74,2 „	−70,8 „	−64,0 „	−18,2 „	−17,0 „	+18,2 „
Pneumonie	12,9000	−42,4 „	−31,0 „	+11,4 „	+33,8 „	—	—
Asthma bronch.	16,7240	− 9,2 „	− 0,4 „	+12,6 „	+107,0 „	—	—
Colitis ulcer.	35,7872	−76,0 „	−19,0 „	+ 4,0 „	179,896 mg (Leerwert)		
Hypovitaminose-C.	11,9592	−58,4 „	−34,1 „	+ 7,0 „	123,4240 mg (Leerwert)		30,5928 mg (Leerwert)

X.

Der Fall von Colitis ulcerosa, der an vorletzter Stelle in der Tabelle IX angeführt ist, wies am 4. Tage, also nach vorausgegangenen drei Injektionen von 0,5 Vitamin C einen Leerwert von 179,8960 mg auf, während der Leerwert am Tage vor den Belastungen nur 35,7872 mg betrug. Diese Erhöhung des Leerwertes um das ca. 5fache konnte auf nichts anderes als auf die vorausgegangenen Injektionen von Vitamin C zurückgeführt werden und diese Erscheinung war der Anlaß dazu, in einer Reihe von weiteren Untersuchungen einmal nachzuprüfen, wie lange eigentlich mit einer Nachwirkung in der Ascorbinsäureausscheidung im Harn nach größeren Vitamin-C-Zufuhren zu rechnen sei.

Bei diesen Untersuchungen fiel zunächst ein Fall von Sepsis auf, bei dem sieben Injektionen nötig waren, bis das Defizit verschwand. Da dieser Fall eine so große Resistenz bei der Auffüllung seines Defizites aufwies, werde am letzten Injektionstage eine Dosis von 1,0 g Vitamin C, also die doppelte bisherige Belastungsdosis genommen. Es zeigte sich ein sehr promptes Ausgleichen des Defizites ohne daß irgendwelche Erscheinungen einer Überdosierung eintraten. Annähernd dieselbe Höhe wie der Ausgangs-Leerwert war wieder am 9. Tage der Untersuchung, also zwei Tage nach der letzten Belastung erreicht.

Das Defizit bei einem Fall von Tetanie schlug am 4. Injektionstage nach einer Injektion von 0,85 Vitamin C in einen Mehrwert um, zwei Tage nach der letzten Belastung war wieder annähernd der Ausgangs-Leerwert erreicht, aber noch am 9. Untersuchungstage zeigte sich eine Erhöhung des Leerwertes in der Tagesbilanz.

Außerdem kamen noch zwei weitere Fälle von Polyarthritis rheumatica zur Beobachtung, nachdem schon der in Tabelle IX angeführte Fall darauf hinwies, daß bei dieser Erkrankung das Defizit sich ziemlich lange resistent gegenüber einer Deckung verhalte. Zeigte der frühere Fall erst am 6. Injektionstage einen Mehrwert, so der eine von diesen weiteren Fällen einen Defizitausgleich bereits am 3. Injektionstage, der andere aber erst am 8. Injektionstage. Eine Nachschwankung der Leerwerte war bis zum 11. bezw. bis zum 13. Untersuchungstage nachweisbar.

Nun kam noch ein Fall von Nephritis zur längeren Beobachtung und zwar mit dem Resultat, daß er erst am 7. Injektionstage einen

Mehrwert aufwies, was wieder ziemlich mit der schon in Tabelle IX angegebenen früheren Untersuchung übereinstimmt. Besonders auffallend an diesem Falle war auch, daß die Ausscheidung des Vitamin C wieder verzögert war, denn erst am 14. Untersuchungstage war der Ausgangs-Leerwert wieder erreicht.

Die beiden weiteren Fälle, eine Simon'sche Kachexie und eine perniciöse Anämie wurden acht bezw. zehn Tage lang beobachtet. Während bei der Perniciosa am 4. Injektionstage ein Mehrwert auftrat, wurde er von der Simon'schen Kachexie erst nach einer Injektion von 0,85 Vitamin C am 5. Injektionstage erreicht und schon am 8. Tage d. h. zwei Tage nach der letzten Injektion war der Leerwert auf den Ausgangswert wieder abgesunken, während die Perniciosa diesen fünf Tage nach der letzten Injektion noch nicht wieder erreicht hatte.

Einer längeren Beobachtung von 22 Tagen wurde ein Fall von Skorbut zugeführt. Dieser wies am ersten Tage einen verhältnismäßig kleinen Leerwert von ca. 17 mg auf und zeigte ein hohes Defizit von 93,8 %. Da das Defizit noch am 8. Tage bestand, so wurde am 9. Tage einmal nicht injiziert, um den Leerwert dieses Tages zu kontrollieren; er zeigte schon eine Höhe von ca. 127 mg, war also inzwischen auf das 7fache gestiegen. Erst am 12. Tage schlug das Defizit in einen Mehrwert von 5,8 % um. Es ist dabei bemerkenswert, daß sich in den vorausgegangenen elf Tagen die Krankheitssymptome (Zahnfleischblutungen, blutige Imbibition des linken Auges, Hautblutungen in der Subcutis des linken Handgelenkes, der linken Kniebeuge, der Bauchhaut, allgemeine Abgeschlagenheit) wohl zurückgingen, am 12. Tage aber tatsächlich verschwunden waren und nicht wieder in Erscheinung traten. Man könnte also sagen, daß die Berechnungsweise des C-Defizites wohl etwas Richtiges an sich hat, denn in einem Fall, in dem C-Mangelsymptome und ihr Verschwinden objektiv einwandfrei sich feststellen ließen, fiel der erste Mehrwert mit dem Verschwinden des Defizites zusammen. Es wird diese Erscheinung hier deswegen so betont, weil in allen vorausgegangenen Fällen kein objektiver Anhaltspunkt außer der Harntitration für den Ausgleich der Vitamin-C-Bilanz gegeben war, denn diese Fälle boten keine typischen und eindeutigen Vitamin-C-Mangelsymptome. Trotzdem sei natürlich nicht verschwiegen, daß in den folgenden Tagen noch ein paar Mal Defizitwerte sogar von ziemlicher Höhe sich ergaben, ohne daß die Skorbutsymptome etwa gleichzeitig damit noch einmal aufgetreten wären. Da das nicht mehr der Fall war, während des 17. bis einschließlich 20. Tages, also vier Tage hintereinander nur mehr Mehrwerte sich zeigten, so wurden die Injektionen abgesetzt und der Fall am 23. Tage seines Krankenhausaufenthaltes geheilt entlassen.

Eine Übersicht über die zuletzt beschriebenen Untersuchungen möge die Tabelle X ergeben:

Tabelle X.

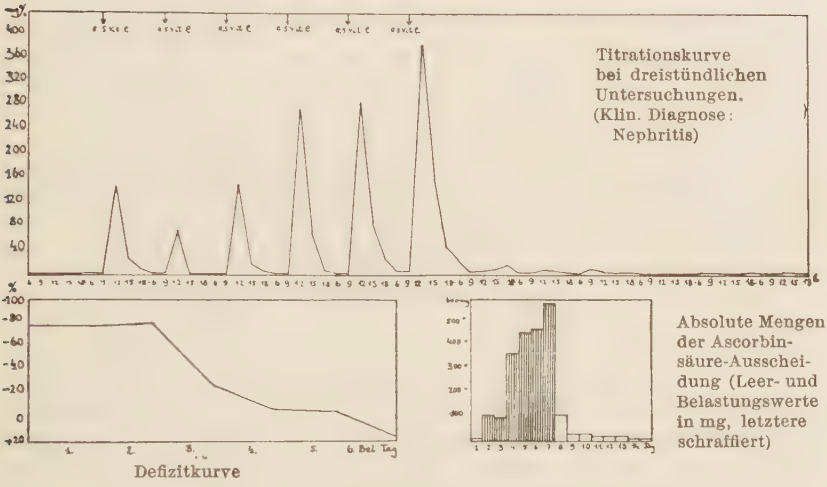
Reihenbeobachtungen bei Vitamin-C-Belastungen
(siehe auch Figur 5 S. 37)

Diagnose:	Sepsis	Tetanie	Polyarthritis rheum.	Polyarthritis rheum.
1. Tag:	45,4637 mg	21,3620 mg	31,3056 mg	25,8372 mg
2. Tag:	−90,0 %	−70,0 %	−76,2 %	−53,4 %
3. Tag:	−75,6 „	−72,4 „	−67.6 „	−46,8 „
4. Tag:	−80,4 „	−42,4 „	−44,8 „	− 0,4 „
5. Tag:	−53,8 „	+39,7 „	22,9324 mg	40,5160 mg
6. Tag:	−71,6 „	38,4140 mg	−44,4 %	32,0748 „
7. Tag:	+ 0,5 „	28,4608 „	−64,4 „	35,3352 „
8. Tag:	91,8032 mg	31,5056 „	− 0,2 „	35,8440 „
9. Tag:	59,7640 „	43,4800 „	241,0452 mg	25,0364 „
10. Tag:	—	—	40,5700 „	34,5900 „
11. Tag:	—	—	37,8500 „	31,3584 „
12. Tag:	—	—	—	29,6312 „
13. Tag:	—	—	—	30,7696 „

(Die − Werte sind Defizite, die + Werte sind Mehrwerte, die mg-Werte sind Leerwerte)

Diagnose:	Skorbut	Nephritis	Perniciosa	Simon'sche Kachexie
1. Tag:	17,4423 mg	10,7800 mg	20,2800 mg	50,6232 mg
2. Tag:	−93,8 %	−78,0 %	−85,4 %	−35,6 %
3. Tag:	−95,4 „	−80,0 „	−37,4 „	−59,2 „
4. Tag:	−96,2 „	−27,6 „	−21,8 „	−25,2 „
5. Tag:	−85,0 „	− 7,4 „	+49,2 „	−49,0 „
6. Tag:	−67,2 „	− 5,4 „	121,60000mg	+15,0 „
7. Tag:	−56,8 „	+15.6 „	57,7768 „	202,6700 mg
8. Tag:	−17,8 „	111,8440 mg	31,1832 „	27,4192 „
9. Tag:	126,982 mg	26,7200 „	49,5040 „	
10. Tag:	−58,2 %	26,8420 „	39,4100 „	
11. Tag:	−18,78„	15,6184 „		
12. Tag:	+ 5,8 „	19,1332 „		
13. Tag:	−47,6 „	17,1140 „		
14. Tag:	+47,2 „	15,0380 „		
15 Tag:	− 9,4 „			
16. Tag:	−53,1 „			
17. Tag:	+ 8,8 „			
18. Tag:	+13,0 „			
19. Tag:	+32.4 „			
20. Tag:	+14,8 „			
21. Tag:	115,9330 mg			
22. Tag:	53,1710 „			

Figur 5. **Reihenbeobachtung einer Vitamin-C-Belastung.**
(6 Injektionen von 0,5-Vitamin-C intravenos)



Zusammenfassung.

1. In der Einleitung wurde versucht, einen historischen Überblick über die Geschichte der Vitamin-C-Synthese zu geben und die chemischen Haupteigenschaften dieses Vitamines zu erläutern.

2. Beschreibung der Bestimmungsmethoden des Vitamin C unter besonderer Berücksichtigung der angewandten chemischen Reduktionsmethoden mit Dichlorphenol-indophenol und Methylenblau als Indikatoren und ihrer Grundlagen.

3. Im Teil I wurde die Kleinmethode von *Jezler-Niederberger* mit der Titrationsmethode verglichen und dabei auf Grund von 650 Bestimmungen ein Umrechnungsfaktor von + 21,83 % als Korrektionsfaktor für die Abweichung der Kleinmethode berechnet.

4. Im Teil II wurde die Titrationsmethode mit der Methylenblaumethode verglichen und dabei auf Grund von 77 Bestimmungen ein Abweichen der Titrationsmethode von + 24,2 % gefunden.

5. Der Teil III bringt eine Übersicht über die Untersuchung der Schwankungsbreite der 9-Uhr-Morgenwerte der Harntitration in 179 Fällen, um festzustellen, wie weit sie als Ausgangspunkt für eine Untersuchung maßgebend sein können. Es zeigte sich, daß die 9-Uhr-Werte für die verschiedenen Erkrankungen uncharakteristisch sind und bei ein und denselben Erkrankungen an verschiedenen Tagen eine durchschnittliche Schwankungsbreite von ca. 142 % aufweisen.

6. Im Teil IV wurde festgestellt, daß in den Tageskurven immer ein physiologischer Anstieg vorhanden ist. Dieser ist nicht spezifisch, er wird aber meist in den Vormittagsstunden bis 12 Uhr mittags erreicht. Diese Untersuchungen wurden in 90 Fällen durchgeführt und brachten einen durchschnittlichen physiologischen Anstieg von 89,3 %.

7. Im Teil V wurden die Ergebnisse von Belastungen mit 0,1 Vitamin C zusammengestellt. Drei Stunden nach der Injektion wurde meist das Maximum erreicht. Das Belastungsmaximum zeigte im Verhältnis zum Kurvenminimum des Belastungstages eine durchschnittliche Steigerung von 120 %.

8. Im Teil VI wurde über Belastungen mit 0,5 Vitamin C referiert. Diese wurden in 25 Fällen durchgeführt, wobei sich wieder zeigte, daß das Maximum meist drei Stunden nach der Injektion erreicht wird. Der Belastungsanstieg betrug im Verhältnis zum Kurvenminimum des Belastungstages durchschnittlich 5241 %, d. h. der Anstieg erfolgte auf einen ca. 52mal so hohen Wert als es der kleinste Leerwert war.

9. Der Teil VII bringt eine Darstellung der Drei-Stunden-Bestimmungen zur Aufstellung einer Tagesbilanz und zur zahlenmäßigen Bestimmung des Vitamin-C-Defizites. Unter der Arbeitshypothese, daß ein im Vitamin-C-Gleichgewicht befindlicher Organismus keine Vitamin-C-Retention nach Injektion von Vitamin C zeigt, wurde bestimmt, wieviel prozentual von der Injektionsmenge retiniert wurde und dieser Wert wurde der Größe des bestehenden Defizites gleichgesetzt.

Anschließend wird von 19 Fällen und ihrer Belastung mit 0,1 Vitamin C berichtet und daß sich bei ihnen auf Grund dieser Berechnung ein durchschnittliches Defizit von 41,4 % ergab.

10. Der Teil VIII bringt Einzelberichte von 54 Fällen mit teils identischer Diagnose, die mit 0,5 Vitamin C belastet wurden. In dieser Übersicht wurden auch die Tagesleerwerte zum Vergleich mit den Tages-Belastungswerten angegeben und das durchschnittliche Defizit mit 72,2 % berechnet.

11. Im Teil IX wurde versucht, die Wirkung großer Vitamin-C-Dosen zu prüfen, wobei sich zeigte, daß es möglich ist, mit der sogen. „Speicherungsprobe" die Höhe des Defizites durch wiederholte Injektionen von 0,5 Vitamin C an aufeinanderfolgenden Tagen zu senken und in einen Mehrwert umschlagen zu lassen, was beim Normalen meist am 3. oder 4. Tage, in pathologischen Fällen meist später eintritt. Resistent zeigten sich besonders Fälle von Polyarthritis rheumatica und von Nephritis, was im ersteren Falle auf hohe Defizite, im zweiten Falle auf die Ausscheidungsstörungen zurückzuführen sein dürfte.

12. Im Teil X wurde von Untersuchungen berichtet, die auf 9,14, bezw. 22 Tage ausgedehnt wurden, um die Steigerung der Leerwerte auf wiederholte Belastungen hin zu prüfen und um außerdem festzustellen, daß die Belastungen im Harn-Ascorbinsäure-Spiegel eine Nachschwankung von 2—7 Tagen (von der letzten Injektion an gerechnet) haben können. Diese Untersuchungen bezogen sich auch auf einen Fall von Skorbut, bei dem sich ein Zusammenfallen des Verschwindens seiner Krankheitssymptome mit dem erstmaligen Auftreten eines Mehrwertes seiner Ascorbinsäureausscheidung ergab. Außerdem bot sich in drei weiteren Fällen (Sepsis, Simon'sche Kachexie, Tetanie) Gelegenheit, nachzuprüfen, daß Injektionen einer einmaligen hohen Dosis von

0,850 bis 1,000 g Vitamin C pro die keinerlei Symptome einer Überdosierung hervorriefen, sondern nur das bestehende Defizit schnell ausglichen.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. *H. Kämmerer*-München ergebenst für die liebenswürdige Überlassung des Themas und sein stets förderndes Interesse an der Arbeit meinen herzlichsten Dank aussprechen zu dürfen.

Literatur

Abderhalden: Schweizer medizinische Wochenschrift 1935, 1109.
Ammon-Hinsberg: Klinische Wochenschrift 1936, 85.
Babonneix: Zentralblatt für innere Medizin 1935, 538.
Bezsonoff: Klinische Wochenschrift 1935, 1364.
Bleyer: Münchener medizinische Wochenschrift 1933, 257.
Bloch-Guldberg: Klinische Wochenschrift 1933, 734.
Böger-Schröder: Klinische Wochenschrift 1934, 842.
Böger-Schröder: Münchener medizinische Wochenschrift 1934, 1240 und 1335.
Böger-Schröder: Münchener medizinische Wochenschrift 1935, 35.
Böger-Schröder: Zentralblatt für innere Medizin 1935, 227.
Böger-Martini: Münchener medizinische Wochenschrift 1935, 263 und 899.
Bonsignore-Martini: Biochemische Zeitschrift 1934, 170.
Bruch-Valescu: Klinische Wochenschrift 1936, 490.
Buinewitsch: Zentralblatt für innere Medizin 1934, 637.
Burckhardt-Weiser: Schweizer medizinische Wochenschrift 1936, 832.
Cotti-Larizza: Klinische Wochenschrift 1936, 226.
Demole: Klinische Wochenschrift 1935, 966.
Dewjatnin-Doroschenko: Biochemische Zeitschrift 1935, 118.
Diehl-Moll-Schröder: Klinische Wochenschrift 1935, 1073.
Dreyfus: Schweizer medizinische Wochenschrift 1935, 10.
Drigalski: Klinische Wochenschrift 1935, 338 und 614.
Dunlop-Scarborough: Zentralblatt für innere Medizin 1936, 246.
Eckelen v.: Klinische Wochenschrift 1934, 564.
Emmerie-v. Eckelen: Klinische Wochenschrift 1936, 348.
Epstein: Schweizer medizinische Wochenschrift 1936, 1087.
Eufinger: Klinische Wochenschrift 1936, 150.
Euler: Biochemische Zeitschrift 1936, 153.
Euler-Martius: Biochemische Zeitschrift 1934, 271.
Fischer: Klinische Wochenschrift 1934, 596.
Fujita-Iwatake-Miyata: Biochemische Zeitschrift 1935, 296.
Gabbe: Zentralblatt für innere Medizin 1935, 676 und 613.
Gabbe: Zentralblatt für innere Medizin 1936, 561.
Gabbe: Klinische Wochenschrift 1936, 292.
Gagyi: Klinische Wochenschrift 1936, 190 und 793.
Gander-Niederberger: Münchener medizinische Wochenschrift 1936, 1386 und 2074.
Goethlin: Klinische Wochenschrift 1932, 1469.
Goldmann-Buschke: Klinische Wochenschrift 1935, 239 und 1326.
Gordonoff-Ludwig: Schweizer medizinische Wochenschrift 1936, 1129.
Gough: Lancet 1934, 1279.

Grafe: Medizinische Klinik 1934, 1.
Guggisberg: Schweizer medizinische Wochenschrift 1935, 857.
Harris-Ray: Lancet 1935, 71, 100, 462, 477, 999, 1404.
Harris-Ray: Schweizer medizinische Wochenschrift 1935, 881.
Heetenyl: Klinische Wochenschrift 1935, 1470.
Heetenyl: Zentralblatt für innere Medizin 1936, 192.
Hochwald: Zentralblatt für innere Medizin 1935, 769.
Ippen: Schweizer medizinische Wochenschrift 1935, 430.
Jadassohn-Schaf: Klinische Wochenschrift 1934, 845.
Jezler-Niederberger: Klinische Wochenschrift 1936, 710.
Jezler-Kapp: Klinische Wochenschrift 1936, 976.
Jung: Schweizer medizinische Wochenschrift 1934, 583.
Junghans: Klinische Wochenschrift 1935, 899.
Jusatz: Klinische Wochenschrift 1934, 727.
Karczag: Zentralblatt für innere Medizin 1935, 510.
Karzer: Schweizer medizinische Wochenschrift 1935, 898.
Lieber-Molnar: Biochemische Zeitschrift 1931, 347.
Löhr: Zentralblatt für innere Medizin 1935, 358 und 676.
Lotze: Klinische Wochenschrift 1936, 593 und 941.
Lund-Spur: Zentralblatt für innere Medizin 1935, 797.
Lutz: Schweizer medizinische Wochenschrift 1935, 1068.
Martini-Bonsignore: Biochemische Zeitschrift 1934, 170.
Marinesco-Buttu-Olteanu: Zentralblatt für innere Medizin 1936, 1014.
Martius-Euler: Biochemische Zeitschrift 1934, 9.
Maurer-Schiedt: Biochemische Zeitschrift 1936, 69.
Morawitz: Klinische Wochenschrift 1934, 324.
Müller-Buschke: Klinische Wochenschrift 1934, 20.
Neufeld: Klinische Wochenschrift 1936, 12, 417.
Neumann: Klinische Wochenschrift 1936, 368.
Neuweiler: Schweizer medizinische Wochenschrift 1935, 538.
Neuweiler: Klinische Wochenschrift 1935, 1040.
Neuweiler: Klinische Wochenschrift 1936, 856.
Perry: Lancet 1925, II, 426.
Plaut-Bülow: Klinische Wochenschrift 1934, 1744.
Rusznyak: Schweizer medizinische Wochenschrift 1935, 1166.
Schäfer: Klinische Wochenschrift 1936, 406.
Schlemmer-Bleyer-Cahnmann: Biochemische Zeitschrift 1932, 187.
Schröder-: Klinische Wochenschrift 1934, 1023.
Schröder-Böger: Zentralblatt für innere Medizin 1934, 1023.
Schröder-Böger: Zentralblatt für innere Medizin 1935, 227 (s. auch unter *Böger* und *Schröder*).
Seyderheim-Grebe: Zentralblatt für innere Medizin 1935, 125.
Smith-Conkey: Zentralblatt für innere Medizin 1934, 79.
Stepp: Zentralblatt für innere Medizin 1934, 417.
Stepp-Schröder: Klinische Wochenschrift 1935, 147.
Tatsumi: Klinische Wochenschrift 1934, 1007.
Tenchio: Klinische Wochenschrift 1934, 1511.

Teschner: Klinische Wochenschrift 1934, 1614.
Tillmans: Zeitschrift für Untersuchung der Lebensmittel 1932, 11, 20, 241, 267 und 276.
Tislowitz: Klinische Wochenschrift 1936, 830.
Török-Hedry-Neufeld: Klinische Wochenschrift 1935, 3.
Ungley-James: Zentralblatt für innere Medizin 1935, 639.
Vogt: Zentralblatt für innere Medizin 1935, 1047.
Vogt: Münchener medizinische Wochenschrift 1935, 263.
Voit: Zentralblatt für innere Medizin 1934, 338.
Wachholder: Klinische Wochenschrift 1936, 593.
Wachholder-Hamel: Klinische Wochenschrift 1937, 10.
Weiser-Burckhardt: Schweizer medizinische Wochenschrift 1936, 832.
Widenbauer: Klinische Wochenschrift 1936, 94 und 815.
Wieland: Schweizer medizinische Wochenschrift 1936, 826.
Willstaedt: Klinische Wochenschrift 1935, 1665.

Lebenslauf

Geboren am 27. August 1908 in München, besuchte ich in München und Wien die Volksschule, dann erst in München, dann in Nürnberg das Realgymnasium, an dem ich im Jahre 1927 die Reifeprüfung ablegte. Anschließend studierte ich an den Universitäten in Frankfurt a. M., Berlin und München Medizin, legte 1930 an der Universität Berlin die ärztliche Vorprüfung und 1933 an der Universität München die ärztliche Prüfung ab. In den Jahren 1934 bis 1936 praktizierte ich als Nostrifikant an den Kliniken der Deutschen Universität in Prag, um mich dann in München dieser experimentellen Arbeit zu widmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Historischer Überblick über die Geschichte der Vitamin-C-Synthese und Erläuterung der chemischen Haupteigenschaften des C-Vitamines . .	3—5
Bestimmungsmethoden des Vitamin C unter besonderer Berücksichtigung der angewandten chemischen Reduktionsmethoden	6—12
Vergleich der Methode Jezler-Niederberger mit der Titrationsmethode	13
Vergleich der Methylenblau-Methode von Martini Bonsignore in der Modifikation nach Prof. K. Wachholder (Rostock) mit der Titrationsmethode	14—16
Die Schwankungsbreite der 9 Uhr-Morgenwerte	17—18
Die Größe des physiologischen Anstieges der Leerwerte	19—21
Die Höhe des Belastungsanstieges nach intravenöser Injektion von 0,1 Vitamin C	22—23
Die Höhe des Belastungsanstieges nach intravenöser Injektion von 0,5 Vitamin C	24—25
Das Problem der prozentualen Berechnung des Vitamin-C-Defizites und seiner Auswertung auf Grund von Belastungen mit 0,1 Vitamin C . .	26—28
Das Vitamin-C-Defizit nach Belastung mit 0,5 Vitamin C	29—30
Die Vitamin-C-Speicherungsprobe in ihrem Verlaufe (Therapeutische Wirkung hoher Vitamin C-Dosen)	31—33
Reihenbeobachtungen bei Vitamin-C-Belastungen, Aufstellung der Defizitkurve	34—37
Zusammenfassung	38—40
Literatur	41—43